

**PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR
IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN
SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA**

TESIS

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**



**Oleh
Elies Pitriani
S601308003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FK UNS/RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA
2018**



PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
DOKTER SPESIALIS PARU DAN PERNAPASAN



**ELIES PITRIANI
S601308003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2018**



Penelitian ini dilakukan di Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / Rumah Sakit Umum Daerah Dr.
Moewardi Surakarta.

Ketua Program Studi : Ana Rima Setijadi, Dr., Sp.P(K), FISR
Pembimbing : Prof.DR. Suradi, Dr., Sp.P(K), MARS, FISR
Ana Rima Setijadi, Dr., Sp.P(K), FISR

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI DAN ILMU
KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**



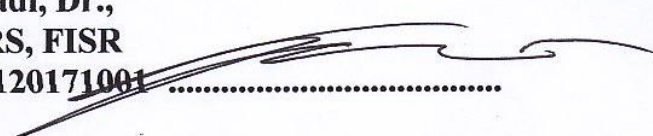
LEMBAR PENGESAHAN TESIS

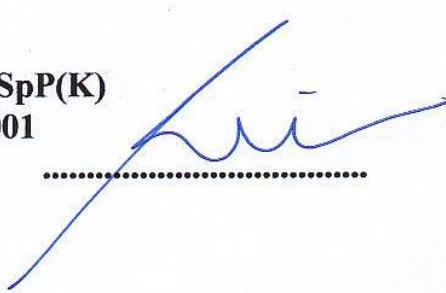
**PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR
IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN
SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA**

**Oleh
Elies Pitriani
S601308003**

Komisi Pembimbing:

Jabatan	Nama	Tanda tangan / Tanggal
----------------	-------------	-------------------------------

Pembimbing I	Prof. DR. Suradi, Dr., Sp.P(K), MARS, FISIR NIK. 1947052120171001	
---------------------	--	--

Pembimbing II	Ana Rima Setijadi, Dr., SpP(K) NIP. 196205021989012001	
----------------------	---	---

**Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**

**Ana Rima Setijadi, Dr., Sp.P(K), FISIR
NIP. 196205021989012001**



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR
IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN
SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA**

Tesis ini telah dipresentasikan pada tanggal 13 April 2018 di hadapan Dewan
Penguji dan telah disetujui oleh:

1. **DR. Yusup Subagio Sutanto, Dr., Sp.P(K), FISR**
Ka. KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta
Penguji I
2. **DR. Harsini, Dr., Sp.P(K), FISR**
Penguji II
3. **Prof. DR. Suradi, Dr., Sp.P(K), MARS, FISR**
Pembimbing I
4. **Ana Rima Setijadi, Dr., Sp.P(K), FISR**
Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS
Pembimbing II



PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar- benarnya bahwa:

Proposal tesis saya yang berjudul: **PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, % VEPI, DAN SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar dokter spesialis saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang- undangan yang berlaku.

Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai author dan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 13 April 2018

Mahasiswa,



Elies Pitriani

S601308003



KATA PENGANTAR

Penulis panjatkan puji syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala Tuhan Yang Maha Esa atas segala anugerah-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini berkat ridho dan rahmat Allah Subhanahu Wa Ta'ala Tuhan Yang Maha Esa dan kerjasama berbagai pihak. Bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan non medis, serta para pasien selama penulis menjalani pendidikan sangat berperan dalam keberhasilan menyelesaikan pendidikan dan tesis ini.

Penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. **Prof. DR. Ravik Karsidi, Drs. MS**, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.

2. **Prof. DR. Suradi, Dr., Sp.P(K), MARS, FISR**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pembimbing I penelitian ini, serta sebagai guru besar pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, saran, kritik, serta ilmu yang berharga selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik membangun dan ilmu yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan tesis ini.

3. **Ana Rima Setijadi, Dr., Sp.P (K), FISR**

Kepala Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta serta selaku pembimbing II penelitian ini yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dukungan, serta kritik yang membangun yang telah memberikan motivasi dan kemudahan dalam menyelesaikan tesis ini.



4. **DR., Yusup Subagio Sutanto, Dr., Sp.P(K), FISIR**

Selaku penguji I yang senantiasa membimbing, memberikan petunjuk, saran, kemudahan, dukungan, dan kritik yang membangun kepada penulis. Terima kasih atas kesabaran, perhatian, dukungan, serta ilmu yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

5. **DR., Harsini, Dr., Sp.P (K), FISIR**

Selaku penguji II yang senantiasa membimbing, memberikan petunjuk, saran, kemudahan, dukungan, dan kritik yang membangun kepada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

6. **Jatu Aphridasari, Dr., Sp.P (K), FISIR**

Penulis mengucapkan terimakasih karena beliau telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dukungan, serta kritik yang membangun. Terima kasih atas ilmu dan pengetahuan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

7. **DR. Reviono, Dr., Sp.P(K), FISIR**

Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang senantiasa membimbing, memberikan petunjuk, saran, dukungan dan kritik yang membangun kepada penulis selama menjalani pendidikan spesialisasi pulmonologi dan kedokteran respirasi.

8. **DR. Suharto Wijanarko, Dr., Sp.U.**

Selaku Plt. direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta kami ucapkan terima kasih telah mengizinkan penulis untuk melaksanakan penelitian serta menimba ilmu di rumah sakit ini.

9. **DR. Eddy Surjanto, Dr., Sp.P(K)**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang membangun.

10. **Hadi Subroto, Dr., Sp.P(K), MARS**

Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi dan telah memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan.



11. Ahmad Farih Raharjo, Dr., Sp.P, Mkes

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan.

12. Kepada suami tercinta (Gunawan Sutejo, ST) dan anak tercinta (Devina Almira Gunawan dan Delano Arkan Gunawan) yang telah mengizinkan penulis menempuh pendidikan, selalu menjadi penyemangat dan pendamping untuk dapat menyelesaikan tugas dengan baik. Terima kasih atas cinta, air mata, kasih sayang, pengorbanan, kesabaran serta dukungan dalam menyelesaikan pendidikan ini.
13. Kepada orang tua dan mertua tercinta yang selalu menjadi penyemangat untuk dapat menyelesaikan tugas dengan baik. Doa serta restunya mengantarkan penulis untuk semangat menjalani pendidikan ini.
14. Kepada rekan-rekan residen seangkatan yang telah bersama-sama bahu-membahu, dan saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan ini. Terimakasih dr. Angga, dr. Hartanto, dr. Rohmat, dr. Maratus, dr. Widya, dan dr. Arka yang telah sangat membantu proses penelitian dan pendidikan penulis. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai kita dan memberikan kemudahan bagi kita dan keluarga.
15. Kepada rekan residen dan perawat di klinik Paru dan Faal Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Terima kasih bu Enok, pak Ranto, bu Arnia, pak Sigit, mbak Umi, dr. Patoni, dr. Aviani, dr. Winny, dr. Santi, dan dr. Sigit, dr .Jerry, dan dr. hesti yang sangat mendukung dan membantu penelitian ini
16. Kepada para pasien penderita Asma yang berobat di Klinik Paru Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta telah sudi ikut serta dalam penelitian ini. Terima kasih atas kesabaran, keikhlasan, dan canda tawa yang menjadi sumber ilmu dan pengalaman bagi penulis untuk mengabdikan setelah terjun di masyarakat.
17. Kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu proses penelitian ini, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penulis mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk sesama manusia, pengembangan ilmu, serta menjadi inspirasi untuk penelitian yang lain di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Semoga dengan rahmat dan anugerah yang diberikan oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, 13 April 2018

Penulis



PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-5, EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA

Elies Pitriani, Suradi, Ana Rima Setijadi

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta / RSUD dr. Moewardi Surakarta

Latar belakang: Asma merupakan penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas dengan gejala mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Inflamasi menyebabkan mengi berulang, sesak napas, rasa dada tertekan dan batuk khususnya pada malam atau dini hari. Gejala ini biasanya memiliki insensitas bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara, dan sebagian bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-5, eosinofil darah, % VEP₁ dan skor ACT pada penderita asma.

Metode: Uji klinis dilakukan dengan *pre dan post test group design* pada 30 pasien asma rawat jalan di klinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Februari - Maret 2018 secara *purposive sampling* dibagi dalam dua kelompok. Kelompok pertama diberikan terapi standar dan resveratrol 1x500 mg selama 28 hari, sedangkan kelompok kedua hanya diberikan terapi standar. Penurunan derajat inflamasi dinilai dari IL-5 plasma dan eosinofil darah, derajat obstruksi diukur dari % VEP₁, dan perbaikan klinis diukur dari skor ACT sebelum dan sesudah perlakuan.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,067$) penurunan jumlah kadar IL-5 plasma kelompok perlakuan dibanding kontrol, terdapat perbedaan bermakna ($p=0,001$) penurunan jumlah kadar eosinofil darah kelompok perlakuan dibanding kontrol, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,836$) nilai % VEP₁ kelompok perlakuan dibanding kontrol, terdapat perbedaan bermakna ($p=0,001$) peningkatan skor ACT kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

Simpulan: Pemberian resveratrol 500 mg/hari pada penderita asma selama 28 hari dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah dan peningkatan skor ACT.

Kata kunci: Asma, Resveratrol, IL-5 plasma, eosinofil, % VEP₁ dan Skor ACT.

THE EFFECT OF RESVERATROL ON IL-5, BLOOD EOSINOPHIL, % FEV₁, AND ACT SCORE OF ASTHMA PATIENT

Elies Pitriani, Suradi, Ana Rima Setijadi

Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine,
Sebelas Maret University / dr. Moewardi Surakarta Hospital

Background: Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammatory disorders with wheezing, shortness of breath, heaviness in the chest, and cough whose intensity varies over time, accompanied by varied expiratory flow limitations. Inflammation causes recurrent wheezing, shortness of breath, suppressed chest and cough especially at night or early morning. These symptoms usually have varying insensity over time, accompanied by limited airflow, and some are reversible both spontaneously and with treatment. This inflammation is also associated with airway hypereactivity to various stimuli. The purpose of this study was to analyze the effect of resveratrol on levels of IL-5, blood eosinophils, % FEV₁ and ACT scores in asthma patient.

Metode: Clinical trials were performed with pre and post test group design on 30 asthma outpatient at Pulmonary Clinic of Dr. Moewardi Hospital in February - March 2018 by purposive sampling is divided into two groups. The first group was given standard therapy and resveratrol 1x500 mg for 28 days, while the second group was given standard therapy only. The degrees of inflammation were assessed from plasma IL-5 and blood eosinophils, the degree of obstruction were measured from %FEV₁, and the clinical improvement were measured from ACT scores before and after treatment.

Result: There was no significant difference ($p=0,067$) on the decrease of plasma IL-5 level of treated group compared to control group, there was significant difference ($p=0,001$) on the decrease of eosinophil blood level of treated group compared to control group, there was no significant difference ($p=0,836$) on FEV₁ of treated group compared to control group, there was significant difference ($p=0,001$) on ACT score improvement of treated group compared to control group.

Conclusion: Provision of resveratrol 500 mg/day in asthma patients for 28 days can affect in decreasing blood eosinophil level and increasing ACT score.

Keywords: Asthma, Resveratrol, plasma IL-5, eosinophils, % FEV₁ and ACT Score.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PERSYARATAN PUBLIKASI	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
D. Manfaat Penelitian	4
1. Manfaat Keilmuan	4
2. Manfaat Praktis	4
BAB II. LANDASAN TEORI	5
A. Tinjauan Pustaka	5
B. Epidemiologi	7
C. Etiologi Dan Faktor Resiko	7
D. Patogenesis Asma	8
1. Inflamasi Saluran Napas	10
2. Sel Inflamasi	12
3. Mediator Inflamasi	16
4. Hiperresponsivitas Saluran Napas	22
E. Patofisiologi	23



F. Diagnosis	24
G. Klasifikasi dan Derajat Kontrol Asma	27
H. Penatalaksanaan Asma	29
I. Resveratrol	31
1. Definisi	31
2. Sejarah	32
3. Sumber	32
4. Struktur Kimia	34
5. Farmakokinetik	35
6. Bioavailabilitas	35
7. Metabolisme	36
8. Distribusi Resveratrol	37
9. Eksresi	38
10. Toksisitas	38
J. Peran Resveratrol Pada Asma	39
1. Resveratrol Sebagai Anti-Inflamasi	40
2. Resveratrol Sebagai Antioksidan	41
K. Studi Peran Resveratrol pada Asma	42
L. Kerangka Teori	45
M. Kerangka Konsep	47
N. Hipotesis	49
BAB III. METODELOGI PENELITIAN	50
A. Rancangan Penelitian	50
B. Tempat dan Waktu Penelitian	50
C. Populasi Penelitian	50
D. Pemilihan Sampel	50
E. Besar Sampel	50
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	51
1. Kriteria Inklusi	51
2. Kriteria Eksklusi	51
3. Kriteria Diskontinyu	52

G. Variabel Penelitian	52
1. Variabel Bebas	52
2. Variabel Tergantung	52
H. Definisi Operasional	52
1. Pasien Asma	52
2. <i>Resveratrol</i>	53
3. Kadar Interleukin-5 Plasma	53
4. Kadar Eosinofil Darah	53
5. Nilai % VEP1 (VEP ₁ /prediksi).....	54
6. Skor <i>Asthma Control Test</i> (ACT)	54
I. Instrumen Penelitian	55
J. Prosedur Pengumpulan Data	55
K. Teknik Pengumpulan Data	56
L. Etika Penelitian	58
M. Analisis Data	59
N. Alur Penelitian	60
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	61
A. Hasil Penelitian.....	61
1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	62
2. Pengaruh Pemberian Resveratrol Terhadap Kadar IL-5 Plasma	66
3. Pengaruh Pemberian Resveratrol Terhadap Perubahan Kadar Eosinofil Darah	67
4. Pengaruh Pemberian Resveratrol Terhadap Perubahan Nilai % VEP1	69
5. Hasil Penelitian Skor ACT	70
B. Pembahasan	71
1. Karakteristik Subjek Penelitian	72
2. Pengaruh Resveratrol Terhadap Interleukin-5	73
3. Pengaruh Resveratrol Terhadap Eosinofil	74
4. Pengaruh Resveratrol Terhadap % VEP1	75

5. Pengaruh Resveratrol Terhadap Skor ACT	77
C. Analisis Komprehensif	78
D. Keterbatasan Penelitian	78
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	80
A. Simpulan	80
B. Implikasi	80
C. Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	86



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tingkat Kontrol Asma	28
Tabel 2. Sumber Diet yang Mengandung Isomer Cis dan Trans Resveratrol	33
Tabel 3. Hasil Pengamatan Terhadap Kadar IL-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP1, dan Skor ACT	62
Tabel 4. Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian	63
Tabel 5. Perbandingan Perubahan Kadar IL-5 Plasma antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol	66
Tabel 6. Perbandingan Perubahan Kadar Eosinofil Darah antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol	68
Tabel 7. Perbandingan Perubahan Nilai %VEP1 antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol	69
Tabel 8. Perbandingan Perubahan Skor ACT antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol	70



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema Terjadinya Asma	8
Gambar 2. Patogenesis Asma Alergi	9
Gambar 3. Patogenesis Asma	10
Gambar 4. Respon Imun pada Asma	12
Gambar 5. Penyempitan Saluran Napas pada Asma	22
Gambar 6. Kuesioner <i>Asthma Control Test</i>	28
Gambar 7. Sintesis Resveratrol	35
Gambar 8. Struktur Kimia Resveratrol	35
Gambar 9. Jalur Metabolisme Resveratrol dalam Hati oleh Enzim SULT .	37
Gambar 10. Efek Resveratrol pada Jalur NF κ B	41
Gambar 11. Kerangka Teori	46
Gambar 12. Kerangka Konsep Penelitian	48
Gambar 13. Konsep Alur Penelitian tentang Pengaruh Pemberian Resveratrol Terhadap Kadar IL-5 dan Eosinofil Plasma dan Skor ACT	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar Penjelasan Penelitian kepada Penderita	86
Lampiran 2. Informed Consent	89
Lampiran 3. Lembar Data Penderita	90
Lampiran 4. Kuesioner <i>Asthma Control Test</i>	92
Lampiran 5. Jadwal Pelaksanaan Penelitian	93
Lampiran 6. Lembar Isian Kelaikan Etik	94
Lampiran 7. Kelaikan Etik	98
Lampiran 8. Surat Pengantar Penelitian	99
Lampiran 9. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	100
Lampiran 10. Formulir Pemberian Informasi Klinis	101
Lampiran 11. Hasil Pengolahan Data Statistik	102
Lampiran 12. Data Dasar Penelitian	129



DAFTAR SINGKATAN

ACT	: <i>Asthma Control Test</i>
ACQ	: <i>Asthma Control Questionnaire</i>
AP-1	: <i>Activated Protein-1</i>
AHR	: <i>Airway Hyperresponsiveness</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
APE	: <i>Arus Puncak Ekspirasi</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage</i>
CATG	: <i>Cathepsin G</i>
C4H	: <i>Cinnamic acid 4-hydroxylase</i>
CCL	: <i>Chemokine C-C motif receptor Ligand</i>
CCR	: <i>Chemokine C-C Motif Receptor</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
COX	: <i>Cyclo Oxygenase</i>
CXCL	: <i>Chemokine C-X-C Motif Ligand</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene-related Peptide</i>
DC	: <i>Dendritic Cells</i>
ECP	: <i>Eosinophil Cationic Protein</i>
EDN	: <i>Eosinophil Derived Neurotoxin</i>
EPO	: <i>Eosinophil Peroxidase</i>
EMT	: <i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
FEV	: <i>Forced Expiratory Volume</i>
GSH	: <i>Glutation</i>
GINA	: <i>Global Initiative for Asthma</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen peroksidase</i>
H-1	: <i>Hystamine-1</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HDAC-2	: <i>Histone Deacetylase-2</i>
HSA	: <i>Human serum Albumin</i>



ICS	: <i>Inhaled Corticosteroid</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgE	: <i>Imunoglobulin E</i>
IKK- β	: <i>Inhibitor of nuclear factor kappa β Kinase- beta</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ISAAC	: <i>International Study On Asthma and Allergy in Children</i>
KVP	: <i>Kapasitas Vital Paksa</i>
LABA	: <i>Long Acting Beta-2 Agonist</i>
LT	: <i>Leukotrine</i>
LTC	: <i>Leukotrine Cysteinyl</i>
LTRA	: <i>Leucotriene Receptor Antagonist</i>
MBP	: <i>Major Basic Protein</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemotactic Protein</i>
MDC	: <i>Macrophage Derived Chemokine</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
NANC	: <i>Non Adrenergik non cholinergik</i>
NF- $\kappa\beta$: <i>Nuclear Factor kappa beta</i>
NO	: <i>Nitrit Oxyde</i>
NSAID	: <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>
O ₂ ⁻	: <i>Superoxide oxygen</i>
OH ⁻	: <i>Hidroxyl radical</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PAL	: <i>Phenylalanine Ammonia Lyase</i>
PDG	: <i>Platelet Derived Growht</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growht Factor</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated fatty Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
rRNA	: <i>Ribonucleic Acid ribosomal</i>
SABA	: <i>Short Acting Beta-2 Agonist</i>
SCH	: <i>Sintesis Chalcure</i>
STS	: <i>Stilbene Sintesis</i>
SOD	: <i>Superoxyde dismutase</i>
SULT	: <i>Sulfatransferase</i>
TCR	: <i>T-cell Receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotic Factor-α</i>
UGT _s	: <i>Uridine 5'-dipodpho-glucoronosyltransferases</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VIP	: <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
VEP ₁	: Volume Ekspirasi Paksa detik pertama
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XO	: <i>Xantine Oksidase</i>

BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Asma adalah suatu kelainan inflamasi kronik kompleks pada saluran napas yang melibatkan sel dan elemen-elemen seluler. Inflamasi kronik tersebut berhubungan dengan hiperesponsif saluran napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk terutama pada malam hari atau pagi hari. Gejala episodik ini berhubungan dengan obstruksi saluran pernapasan yang bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.^{1,2} *Global Initiative for Asthma* (GINA) mendefinisikan asma sebagai penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas, ditandai gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Pada individu yang rentan terjadi inflamasi menyebabkan mengi berulang, sesak napas, rasa dada tertekan dan batuk khususnya pada malam atau dini hari. Biasanya gejala dengan insensitas bervariasi, disertai keterbatasan aliran udara bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan.³

Inflamasi saluran napas pada asma merupakan proses yang sangat kompleks dan melibatkan unsur genetik, antigen, berbagai sel inflamasi dimana sel yang berperan antara lain sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Interaksi antar sel dan mediator membentuk proses inflamasi kronik dan remodeling.¹² Alergen masuk saluran napas yang mengenai mukosa saluran napas kemudian di tangkap oleh sel dendritik. Sel dendritik akan mensekresi beberapa kemokin yaitu *Chemokine C-C motif receptor Ligand* CCL-17 dan CCL-22 yang akan berikatan dengan *Chemokine C-C motif receptor* CCR-4 pada sel T helper (Th2). Sel T helper 2 akan menghasilkan antara lain interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-5 (IL-5). Interleukin-5 (IL-5) dapat menstimulasi inflamasi eosinofilik sehingga dapat

menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil pada saluran napas penderita asma. Hal ini sangat berhubungan erat dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas.¹³

Asma dalam terapinya meliputi terapi medikamentosa dan non medikamentosa.³ Tatalaksana pasien asma secara medikamentosa dapat digolongkan menjadi obat pengendali (*controller*), obat pelega (*reliever*) dan obat tambahan dengan mempertimbangkan faktor manfaat, keamanan dan terjangkau dari segi biaya. Prinsip tatalaksana asma terkontrol adalah tercapainya dan dipertahankannya keadaan asma terkontrol, dinilai dari penilaian derajat asma, penyesuaian terapi dan respon terhadap terapi. Pada penilaian asma yang masih saja mengalami eksaserbasi meskipun sudah diberikan tatalaksana obat pengontrol dengan dosis tinggi dapat diberikan terapi tambahan untuk mengurangi inflamasi saluran napas pada pasien asma.^{1,3,9} Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol pada model tikus dengan asma alergi. Sitokin inflamasi T Helper 2 (Th2) antara lain IL-4 dan IL-5 berkurang menurunkan kadar eosinofilia serta hipersekresi mukus.⁴ Studi lain oleh Royce dkk pada tahun 2011 pada model tikus dengan asma alergi menunjukkan adanya potensi resveratrol sebagai anti inflamasi jaringan dan dapat mengurangi deposit kolagen, serta memperbaiki hiperreaktivitas bronkus.⁸

Penderita asma mengalami perubahan struktural pada jalan napas meliputi metaplasia sel goblet dan hipersekresi mukus, fibrosis subepitel, penebalan otot polos, dan angiogenesis. Remodeling jalan napas terjadi pada awal patogenesis penyakit dan dapat mendorong inflamasi kronis, serta dapat mendorong hiperresponsivitas jalan napas sehingga menimbulkan hilangnya fungsi paru yang irreversibel. Sehingga, diperlukan identifikasi pengobatan baru yang dapat mencegah dan atau membalikkan perubahan remodeling, menghambat hiperresponsivitas jalan napas dan menurunkan peradangan jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, persen volume ekspirasi paksa detik 1 (%VEP₁), dan skor *asthma controlled test* (ACT) pada penderita asma. Pasien asma stabil tetap mendapatkan tatalaksana standar menurut GINA tahun 2016. Penelitian yang

serupa hingga saat ini belum pernah dilakukan. Diharapkan dapat memberikan suatu usulan tatalaksana tambahan baru selain penatalaksanaan standar asma dalam upaya tercapainya tujuan penatalaksanaan pasien asma, sehingga didapat bukti dasar alasan dalam pemberian *resveratrol* pada pasien asma.⁸

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah penelitian diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma penderita asma?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap kadar eosinofil darah penderita asma?
3. Apakah terdapat pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap nilai %VEP₁ penderita asma?
4. Apakah terdapat pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap skor ACT penderita asma?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap penderita asma.

2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma penderita asma.
- b. Menganalisis pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap kadar eosinofil darah penderita asma.
- c. Menganalisis pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap nilai %VEP₁ penderita asma.
- d. Menganalisis pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap skor ACT penderita asma.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti secara empiris adanya pengaruh pemberian *resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma, eosinofil darah, % VEP₁, dan skor ACT pada penderita asma. .

2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan membuktikan bahwa *resveratrol* memiliki pengaruh dalam penatalaksanaan pasien asma, sedangkan hasilnya dapat dijadikan dasar pertimbangan pemberian *resveratrol* pada tatalaksana penderita asma.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. TINJAUAN PUSTAKA

Prevalensi penderita asma semakin meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia, penelitian pada anak sekolah usia 13-14 tahun dengan menggunakan kuesioner ISAAC (*International Study on Asthma and Allergy in Children*) tahun 1995 menunjukkan prevalensi asma masih 2,1% dan meningkat tahun 2003 menjadi dua kali lipat lebih yakni 5,2%. Kenaikan prevalensi di Inggris dan di Australia mencapai 20-30%. *National Heart, Lung and Blood Institute* melaporkan bahwa asma diderita oleh 20 juta penduduk Amerika Serikat.¹

Asma merupakan suatu kelainan inflamasi kronik kompleks pada saluran napas yang melibatkan sel dan elemen-elemen seluler. Inflamasi kronik tersebut berhubungan dengan hiperesponsif saluran napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk terutama pada malam hari atau pagi hari. Gejala episodik ini berhubungan dengan obstruksi saluran pernapasan yang bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.¹ *Global Initiative for Asthma* (GINA) mendefinisikan asma sebagai penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas dengan ditandai dengan gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Sel yang berperan antara lain sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Pada individu yang rentan terjadi inflamasi menyebabkan mengi berulang, sesak napas, rasa dada tertekan dan batuk khususnya pada malam atau dini hari. Gejala ini biasanya dengan insensitas bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara sebagian bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan.²

Karakteristik atau fenotip asma dibagi menjadi asma alergi, asma non alergi, asma *late onset*, asma persisten dan asma dengan obesitas. Asma dapat

timbul pada segala umur, sebagian besar anak atau dewasa muda yang terkena kadang-kadang hanya mendapat serangan ringan sampai sedang yang relatif mudah ditangani. Sebagian kecil penderita mengalami asma berat dan biasanya lebih banyak yang terus menerus dari pada yang musiman.^{3,4}

Pengelolaan asma ditujukan untuk mengurangi inflamasi dan hambatan saluran napas dengan menggunakan anti inflamasi sebagai “*controller*” atau *bronkodilator β -adrenergik agonis* sebagai “*quick reliever*” dan intervensi dini dengan glukokortikoid saat terjadi serangan asma. Selain menggunakan terapi tersebut diatas, salah satu pendekatan rasional dalam menetralsir respon inflamasi abnormal dan stres oksidatif perlu dipertimbangkan pemberian terapi tambahan. Terapi alternatif dengan ekstrak bahan alami sebagai obat tambahan dan obat herbal beberapa tahun terakhir menjadi perhatian besar karena mempunyai zat aktif yang memiliki toksisitas serta efek samping yang rendah.⁴

Polifenol adalah senyawa antioksidan hasil sintesis tanaman yang mempunyai peranan sebagai nutrisi utama dalam meningkatkan fungsi tubuh dan mengobati proses patologik penyakit. Resveratrol (3,5,4'-*trihydroxystilbene*) merupakan salah satu golongan polifenol pitoaleksin yang dihasilkan dari beberapa jenis tanaman sebagai respon terhadap cedera, infeksi, dan sinar *ultraviolet* (UV). Sumber utama resveratrol terdapat di dalam kulit anggur, kacang, dan red wine.⁵ Sejumlah studi penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa resveratrol memiliki manfaat yang besar sebagai kardioprotektif, anti inflamasi, antioksidan, imunodulator, antikarsinogenik, dan kemoprotektif. Resveratrol pada asma berperan untuk menghambat pelepasan sitokin inflamasi yang dicetuskan oleh makrofag dan sebagai antioksidan.⁶

Lee dkk pada tahun 2016 dikutip dari ⁴ melaporkan peran resveratrol pada model tikus dengan asma alergi. Sitokin inflamasi *T Helper 2* (Th2) antara lain IL-4 dan IL-5 berkurang dengan pemberian resveratrol. Resveratrol juga menurunkan kadar eosinofilia, dan hipersekresi mukus.⁴ Studi pada tikus dengan asma alergi yang diobati dengan resveratrol menunjukkan penurunan inflamasi jaringan, penurunan deposit kolagen subepitelial, dan perbaikan hipereaktivitas jalan napas.⁷ Studi lain oleh Royce dkk pada tahun 2011 pada model tikus dengan

asma alergi menunjukkan adanya potensi resveratrol sebagai anti inflamasi jaringan dan dapat mengurangi deposit kolagen, serta memperbaiki hiperreaktivitas bronkus.⁸ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji penelitian peran resveratrol pada pasien asma.

B. EPIDEMIOLOGI

Dari tahun ke tahun prevalensi penderita asma semakin meningkat. Di Indonesia, penelitian pada anak sekolah usia 13-14 tahun dengan menggunakan kuesioner ISAAC (*International Study on Asthma and Allergy in Children*) tahun 1995 menunjukkan prevalensi asma masih 2,1% dan meningkat tahun 2003 menjadi dua kali lipat lebih yakni 5,2%. Kenaikan prevalensi di Inggris dan di Australia mencapai 20-30%. *National Heart, Lung and Blood Institute* melaporkan bahwa asma diderita oleh 20 juta penduduk Amerika Serikat.⁹

Data faktor keturunan pada asma adalah paling cocok dengan determinan poligenik atau multifaktorial. Anak dengan salah satu orangtua yang menderita asma mempunyai risiko menderita asma sekitar 25%. Risiko bertambah menjadi sekitar 50% jika kedua orangtua penderita asma. Pengaruh faktor genetik bersama dengan faktor lingkungan dapat menjelaskan banyaknya kasus asma masa kanak-kanak.^{3,10}

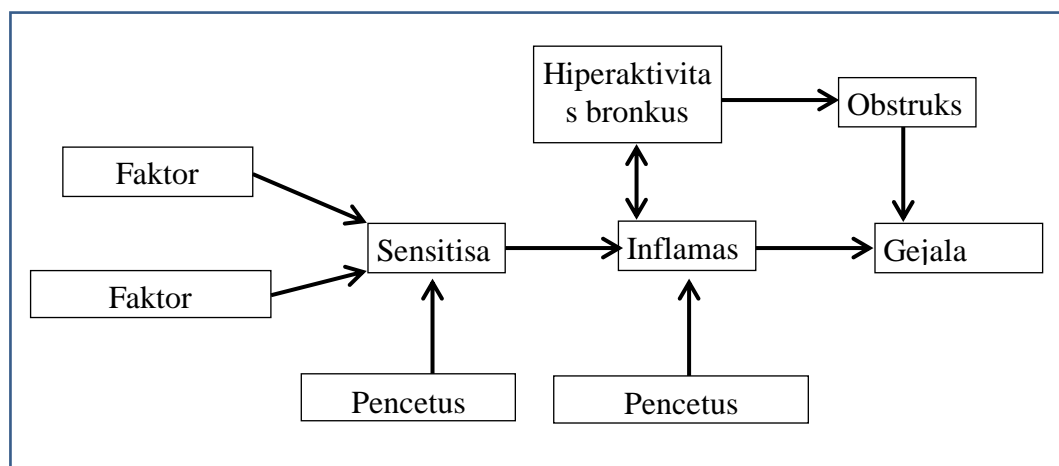
C. ETIOLOGI DAN FAKTOR RESIKO

Secara umum faktor risiko asma dibagi menjadi dua kelompok yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik meliputi antara lain hiperreaktivitas bronkus, atopi, faktor modifikasi penyakit genetik, jenis kelamin, serta ras atau etnik. Faktor kedua yang berperan adalah faktor lingkungan. Faktor lingkungan meliputi antara lain:⁹

- (a) Alergen didalam ruangan (tungau, debu rumah, kucing dan jamur)
- (b) Alergen di luar ruangan (*alternaria*/jamur, tepung sari)
- (c) Makanan (bahan penyedap, pengawet, pewarna makanan, kacang, makanan laut, susu sapi, telur)

- (d) Obat-obatan tertentu (misalnya golongan aspirin, NSAID, beta-blocker)
- (e) Bahan yang mengiritasi (misalnya parfum, household spray)
- (f) Ekspresi emosi berlebihan
- (g) Asap rokok dari perokok aktif dan pasif
- (h) Polusi udara di luar dan di dalam ruangan
- (i) *Exercise induced asthma*, mereka yang kambuh asmanya ketika melakukan aktivitas tertentu
- (j) Perubahan cuaca

Faktor yang mempengaruhi terjadinya serangan asma adalah faktor pencetus. Faktor pencetus dapat berupa alergen dalam ruangan antar lain tungau, debu rumah, binatang berbulu antara lain anjing, kucing, tikus, alergen kecoa, jamur, kapang, ragi, pajanan asap rokok, rhinovirus, ozon, pemakaian β_2 agonist, dan infeksi viral saluran napas. Faktor pencetus lain dapat berupa polusi udara, pewangi udara, udara dingin dan kering, olahraga, emosi, hiperventilasi, dan kondisi komorbid yaitu rhinitis, sinusitis, dan gastroesofageal refluks.¹¹ Secara skematis mekanisme terjadinya asma dilihat pada gambar satu.



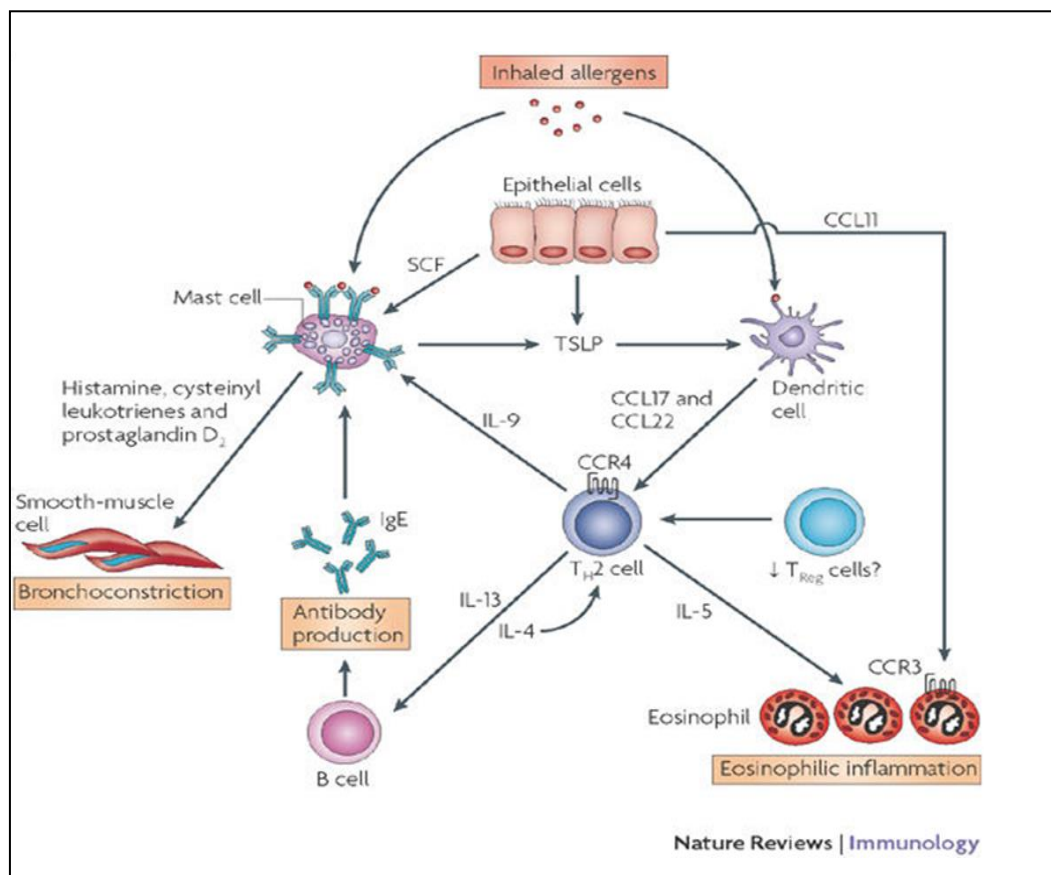
Gambar 1. Skema terjadinya asma

Dikutip dari (11)

D. PATOGENESIS ASMA

Pandangan tentang patogenesis asma telah mengalami perubahan pada beberapa dekade terakhir. Dahulu dikatakan bahwa asma terjadi karena degranulasi sel mast yang terinduksi bahan alergen, menyebabkan pelepasan

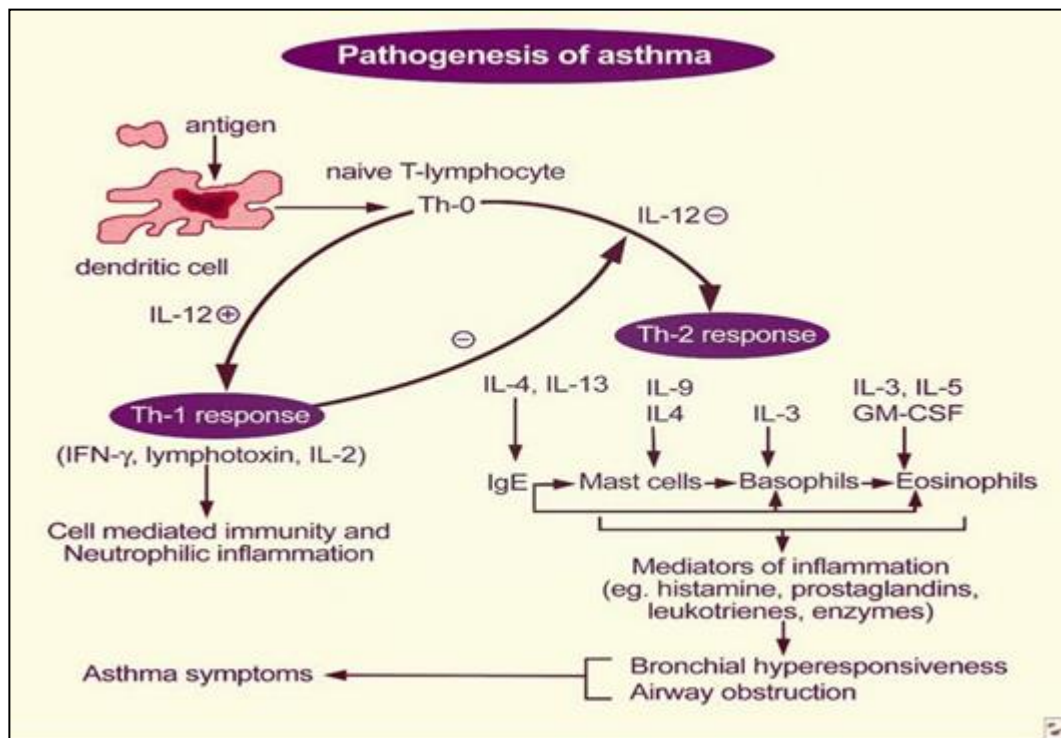
beberapa mediator antara lain histamin dan leukotrien sehingga terjadi kontraksi otot polos bronkus. Saat ini telah dibuktikan bahwa asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan beberapa sel, menyebabkan pelepasan mediator yang dapat mengaktivasi sel target saluran napas sehingga terjadi bronkokonstriksi, kebocoran mikrovaskular, edema, hipersekresi mukus dan stimulasi refleks saraf.¹² Proses inflamasi pada asma bisa terjadi akut maupun kronik melalui proses yang kompleks. Proses tersebut melibatkan unsur genetik, antigen, sel-sel inflamasi dan mediator nya. Inflamasi akut terdiri dari asma tipe cepat dan tipe lambat. Infamasi kronis pada asma bisa menyebabkan kerusakan jaringan yang secara fisiologis dapat mengalami penyembuhan. Pada proses penyembuhan terjadi perbaikan dan penggantian sel yang baru atau jaringan sehingga terbentuk skar. Proses tersebut disebut dengan *airway remodeling*. Patogenesis asma alergi dapat dilihat pada gambar dua berikut.¹³



Gambar 2. Patogenesis asma alergi

Dikutip dari (13)

Interaksi kompleks antara faktor penjamu dan lingkungan menyebabkan modulasi ekspresi gen, peningkatan respon inflamasi, dan mempengaruhi derajat berat penyakit asma. Proses inflamasi pada asma terjadi pada lapisan mukosa yang ditandai dengan hiperplasi dan hipertrofi kelenjar submukosa dan sel goblet. Proses ini melibatkan banyak sel inflamasi. Proses inflamasi banyak melibatkan sel-sel. Gambar tiga menunjukkan patogenesis asma non alergi.¹³



Gambar 3. Patogenesis asma

Dikutip dari (13)

1. Inflamasi Saluran Napas

Inflamasi saluran napas pada asma merupakan proses yang sangat kompleks dan melibatkan unsur genetik, antigen, berbagai sel inflamasi, interaksi antar sel dan mediator yang membentuk proses inflamasi kronik dan *remodeling*. Proses inflamasi pada asma terjadi di seluruh saluran napas. Proses inflamasi terutama di lapisan submukosa yang ditandai dengan hiperplasi dan hipertrofi kelenjar submukosa dan sel goblet. Mekanisme inflamasi saluran napas terdiri dari:¹²

1). Mekanisme imunologi inflamasi saluran napas

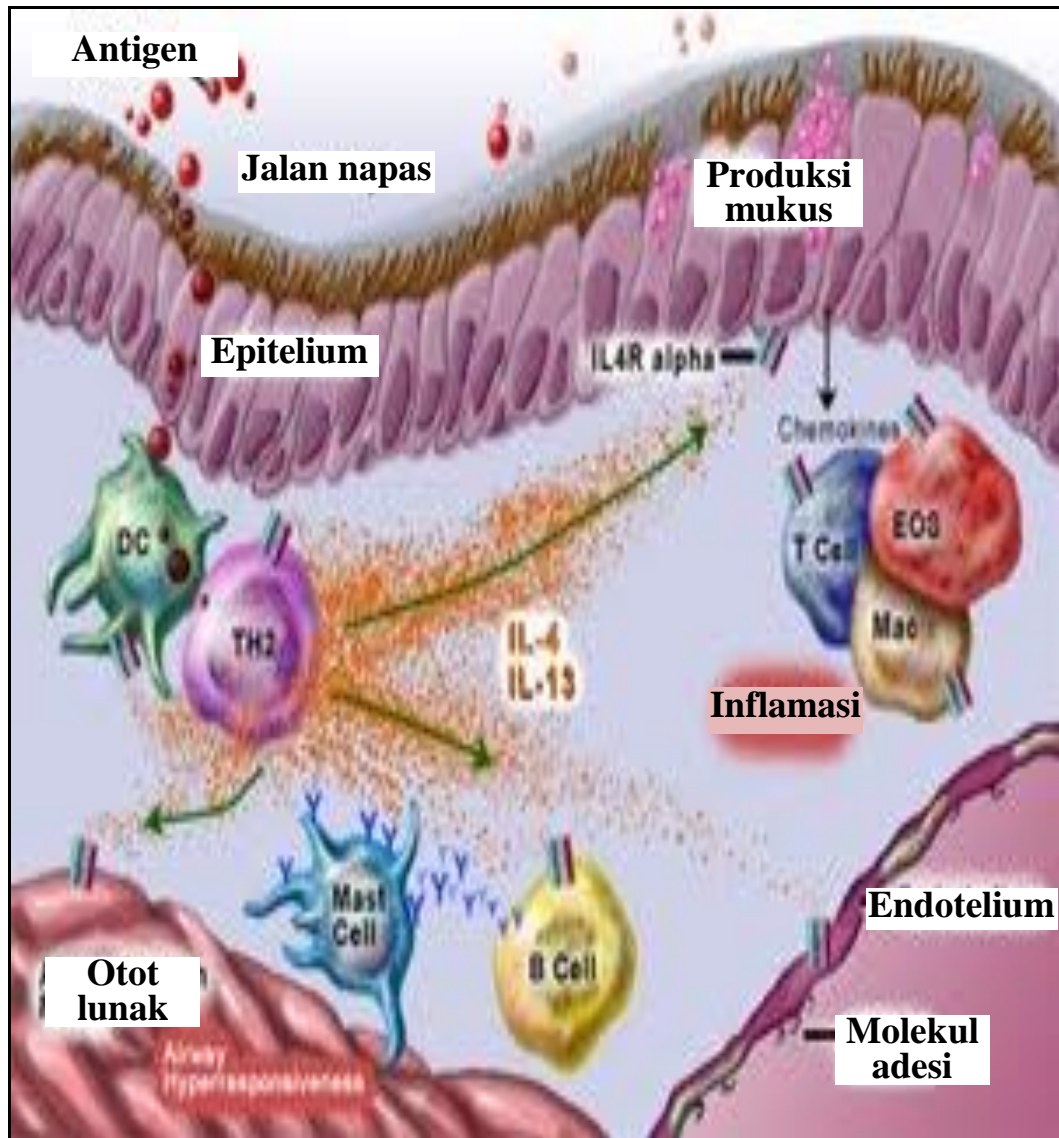
Sistem imun dibagi menjadi dua yaitu imunitas humoral dan selular. Imunitas humoral ditandai oleh produksi dan sekresi antibodi spesifik oleh sel limfosit B sedangkan selular diperankan oleh sel limfosit T. Sel limfosit T mengontrol fungsi limfosit B dan meningkatkan proses inflamasi melalui aktivitas sitotoksik *cluster differentiation* 8 (CD8) dan mensekresi berbagai sitokin. Sel limfosit *T helper* (CD4) dibedakan menjadi Th1 dan Th2. Sel Th1 mensekresi *interleukin-2* (IL-2), IL-3, *Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor* (GMCSF), *interferon-* (IFN-) dan *Tumor Necrosis Factor-* (TNF-) sedangkan Th2 mensekresi IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-16 dan GMCSF. Respon imun dimulai dengan aktivasi sel T oleh antigen melalui sel dendritik yang merupakan sel pengenal antigen primer (*primary antigen presenting cells* atau APC).¹²

2). Limfosit T

Antigen presenting cells mempresentasikan alergen atau antigen kepada sel limfosit T dengan bantuan *Major Histocompatibility* (MHC) kelas II, limfosit T akan membawa ciri antigen spesifik, teraktivasi kemudian Th0 berdiferensiasi dan berproliferasi membentuk Th1 dan Th2. Limfosit T spesifik (Th2) dan produknya IL-4 serta IL-13 akan mempengaruhi dan mengontrol limfosit B dalam memproduksi imunoglobulin. Interaksi alergen pada limfosit B dengan limfosit T spesifik alergen akan menyebabkan limfosit B memproduksi IgE spesifik alergen. Paparan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik. Imunoglobulin E spesifik akan berikatan dengan sel-sel yang mempunyai reseptor IgE antara lain sel mast, basofil, eosinofil, makrofag dan platelet. Bila alergen berikatan dengan sel tersebut maka sel akan teraktivasi dan berdegranulasi mengeluarkan mediator yang berperan pada reaksi inflamasi.¹²

Limfosit T teraktivasi akan mengeluarkan sitokin IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 dan GMCSF. Sitokin bersama sel inflamasi yang lain akan saling berinteraksi sehingga terjadi proses inflamasi yang kompleks, degranulasi eosinofil, mengeluarkan berbagai protein toksik yang merusak epitel saluran napas dan merupakan salah satu penyebab hipersensitivitas saluran napas

(*Airway Hyperresponsiveness* atau AHR).¹² Respon imun pada asma dapat dilihat pada gambar empat dibawah ini.



Gambar 4. Respon imun pada asma

Dikutip dari (12)

2. Sel inflamasi

Inflamasi saluran napas pada asma banyak melibatkan beberapa jenis sel dan mediator. Setiap sel mempunyai peran dan fungsi masing-masing dalam patogenesis asma. Beberapa sel inflamasi yang berperan dalam proses inflamasi pada asma antara lain:^{3,12,14}

1). Sel mast

Sel mast berasal dari sel progenitor di sumsum tulang, banyak didapatkan pada saluran napas terutama di sekitar epitel bronkus, lumen saluran napas, dinding alveolus dan membran basalis. Bentuknya bulat dengan multinukleus serta memiliki granul berwarna ungu dengan pewarnaan *anylin blue*. Berperan penting pada serangan akut dan gejala asma dengan menyebabkan bronkokonstriksi akut akibat respon dari alergen.^{3,7,12,14}

Sel mast melepaskan berbagai mediator yaitu histamin, PGD₂, *leukotriene cysteinyl 4* (LTC₄), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN dan TNF. Interaksi mediator dengan sel lain akan meningkatkan permeabilitas vaskular, bronkokonstriksi dan hipersekresi mukus. Sel mast juga melepaskan enzim triptase yang merusak *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dan heparin. Heparin merupakan komponen penting granula yang berikatan dengan histamin dan diduga berperan dalam mekanisme anti inflamasi yang dapat menginaktivkan *major basic protein* (MBP) yang dilepaskan eosinofil. Heparin menghambat respon segera terhadap alergen pada subyek alergi dan menurunkan *Airway Hyperresponsiveness* (AHR).^{3,7,12,14}

2). Makrofag

Makrofag berasal dari sel monosit dan diaktivasi oleh alergen lewat reseptor IgE afinitas rendah serta ditemukan pada mukosa, submukosa dan alveoli yang diaktivasi oleh mekanisme *IgE dependent* sehingga berperan dalam proses inflamasi. Makrofag melepaskan berbagai mediator antara lain leukotriene B₄ (LTB₄), PGF₂, tromboksan A₂, PAF, IL-1, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF, reaksi komplemen dan radikal bebas. Memiliki peran penting sebagai pengatur proses inflamasi alergi.^{3,12,14}

Makrofag memiliki peran pada imunologi pasien asma juga dapat berperan sebagai APC yang akan menghantarkan alergen pada limfosit. Bersama dengan sel monosit berperan sebagai APC. Sel makrofag akan menjadi aktif atas pengaruh sitokin.^{3,12,14}

3). Eosinofil

Eosinofil diproduksi oleh sel progenitor hematopoietik dalam sumsum tulang dan diatur oleh IL-3, IL-5 dan GM-CSF serta merupakan bagian dari leukosit yang memiliki nukleus dan granula. Infiltrasi eosinofil merupakan gambaran khas saluran napas penderita asma serta untuk membedakan asma dengan inflamasi saluran napas lain. Inhalasi alergen akan menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil dalam bilasan bronkoalveolar (*broncho-alveolar lavage* atau BAL^{3,12,14}). Didapatkan hubungan langsung antara jumlah eosinofil darah tepi dan cairan BAL dengan AHR. Eosinofil berkaitan dengan perkembangan AHR lewat pelepasan protein dasar dan oksigen radikal bebas serta dapat melepaskan mediator Leukotrien C₄ (LTC₄), *Platelet Activating Factor* (PAF), radikal bebas oksigen, *Major Basic Protein* (MBP), *Eosinophil Cationic Protein* (ECP) dan *Eosinophil Derived Neurotoxin* (EDN) sehingga terjadi kerusakan epitel saluran napas serta degranulasi basofil dan sel mast.^{3,12,14}

Eosinofil yang teraktivasi menyebabkan kontraksi otot polos bronkus, peningkatan permeabilitas mikrovaskular, hipersekresi mukus, pelepasan epitel dan merangsang AHR. Merupakan sel inflamasi yang sifatnya poten dan mensekresi sejumlah mediator yang sangat berperan pada patogenesis asma yang dapat meningkat pada pasien asma serta berhubungan erat dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas penderita asma.^{3,12,14}

4). Neutrofil

Peran neutrofil pada penderita asma diduga menyebabkan kerusakan epitel akibat pelepasan bahan-bahan metabolit oksigen, protease dan bahan kationik. Neutrofil menghasilkan mediator inflamasi yang menyebabkan kerusakan epitel saluran napas sehingga memperburuk gejala asma serta merupakan sel granulosit dari sumsum tulang serta merupakan sel leukosit polimorfonuklear. Neutrofil merupakan sumber beberapa mediator antara lain *Prostaglandin* (PG), tromboksan, *Leukotrien B₄* (LTB₄) dan PAF serta memiliki peran pertahanan utama terhadap infeksi bakteri maupun jamur. Neutrofil juga berperan dalam proses fagositosis dan pelepasan mediator inflamasi. Sekresi mediator inflamasi pada asma oleh neutrofil menyebabkan reaksi asma fase cepat melepaskan

beberapa mediator lipid antara lain Prostaglandin (PG), tromboksan, Leukotrien B4 (LTB4) dan PAF.^{3,12,14}

Neutrofil berperan pada asma fase lambat adalah melepaskan sejumlah sitokin, *myeloperoxidase* (MPO), neutrofil elastase dan *reactive oxygen species* (ROS). Neutrofil melepaskan beberapa sitokin antara lain IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , GM-CSF, dan TGF- β . Neutrofil dalam jumlah besar ditemukan pada saluran napas penderita asma kronik dan berat selama eksaserbasi atau setelah pajanan alergen. Biopsi bronkus dan BAL menunjukkan bahwa neutrofil merupakan sel pertama yang ditarik ke saluran napas dan yang pertama berkurang jumlahnya setelah reaksi lambat berhenti.^{3,12,14}

5). Limfosit T

Limfosit T berperan penting dalam proses inflamasi pada asma. Limfosit T berasal dari stem sel hemopoetik pluripoten yang kemudian bermigrasi ke timus dan berdiferensiasi menjadi sel T. Proses diferensiasi sel Th0 dipengaruhi oleh sitokin dan signal variasi.^{3,12,14}

Peningkatan jumlah limfosit T didapatkan pada saluran napas penderita asma. Limfosit T melepaskan sitokin sehingga meningkatkan jumlah eosinofil dan mempengaruhi fungsi dari sel mast. Limfosit T yang teraktivasi oleh alergen akan mengeluarkan berbagai sitokin yang mempengaruhi sel inflamasi. Sitokin antara lain IL-3, IL-5 dan GM-CSF dapat mempengaruhi produksi dan maturasi sel eosinofil di sumsum tulang, memperpanjang masa hidup eosinofil dari beberapa hari sampai minggu, kemotaktik dan aktivasi eosinofil.^{3,12,14}

6). Basofil

Basofil merupakan nukleus yang bersegmen dan memiliki granul di sitoplasma. Basofil berasal dari sel progenitor yang berdiferensiasi serta matur di sumsum tulang. Peran basofil pada patogenesis asma belum jelas, merupakan sel yang melepaskan histamin dan berperan dalam fase lambat. Didapatkan sedikit peningkatan basofil pada saluran napas penderita asma setelah pajanan alergen.^{3,12,14}

Aktivasi basofil di permukaan basofil dengan IgE menyebabkan pelepasan granula dan mediator-mediator inflamasi. Basofil berperan pada reaksi alergi dengan mengeluarkan histamin dan LTC₄. Pada penderita asma didapatkan peningkatan angka basofil tapi peningkatannya tidak sebanyak eosinofil.^{3,12,14}

7). Sel dendritik

Sel dendritik merupakan sel penghantar antigen yang paling berpengaruh dan memegang peranan penting pada respon awal asma terhadap alergen serta berperan pada patogenesis asma serta menginduksi limfosit T yang dimediasi respon imun. Sel dendritik akan mengambil alergen, mengubah alergen menjadi peptida dan membawa ke limfonodi lokal yang akan menyebabkan produksi sel T spesifik alergen serta berasal dari sel progenitor di sumsum tulang dan sel di bawah epitel saluran napas. Sel dendritik akan bermigrasi ke jaringan limfe lokal di bawah pengaruh GM-CSF serta teraktivasi memproduksi sitokin yaitu IL-6, IL-10, IL-12 dan TGF- β .^{3,12,14}

3. Mediator Inflamasi

Banyak mediator yang berperan pada asma dan mempunyai pengaruh pada saluran napas. Mediator tersebut antara lain histamin, prostaglandin, PAF, leukotrien dan sitokin yang dapat menyebabkan kontraksi otot polos bronkus, peningkatan kebocoran mikrovaskular, peningkatan sekresi mukus dan penarikan sel inflamasi. Interaksi berbagai mediator akan mempengaruhi AHR karena tiap mediator memiliki pengaruh yang berbeda-beda. Dibawah ini dijelaskan beberapa mediator inflamasi pada asma, antara lain:^{3,12,14}

1). Histamin

Histamin berasal dari sintesis histidin dalam aparatus Golgi di sel mast dan basofil. Histamin mempengaruhi saluran napas melalui tiga jenis reseptor. Rangsangan pada reseptor *Histamine-1* (H-1) akan menyebabkan bronkokonstriksi, aktivasi refleks sensorik dan meningkatkan permeabilitas vaskular serta epitel.^{3,7,12}

Rangsangan reseptor *Histamine-2* (H-2) akan meningkatkan sekresi mukus glikoprotein. Rangsangan reseptor *Histamine-3* (H-3) akan merangsang

saraf sensorik dan kolinergik serta menghambat reseptor yang menyebabkan sekresi histamin dari sel mast.^{3,12,14}

2). Prostaglandin

Prostaglandin D2 (PGD2) dan PGF2 merupakan bronko-konstriktor poten serta menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas dengan cara mengaktifkan reseptor tromboksan prostaglandin. Prostaglandin E2 menyebabkan bronkodilatasi pada subyek normal *in vivo* atau hidup, menyebabkan bronkokonstriksi lemah pada penderita asma dengan merangsang saraf aferen saluran napas.^{3,12,14}

3). Platelet Activating Factor (PAF)

Platelet activating factor dibentuk melalui aktivasi fosfolipase A2 pada membran fosfolipid, dapat dihasilkan oleh makrofag, eosinofil dan neutrofil. Pada percobaan *in vitro* ternyata PAF tidak menyebabkan bronkokonstriksi otot polos saluran napas, jadi dengan kata lain PAF tidak menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas. Kemungkinan penyempitan saluran napas *in vivo* merupakan akibat sekunder edema saluran napas karena kebocoran mikrovaskular yang disebabkan rangsangan PAF. Platelet activating factor juga dapat merangsang akumulasi eosinofil, meningkatkan adesi eosinofil pada permukaan sel endotel, merangsang eosinofil agar melepaskan MBP dan meningkatkan ekspresi reseptor IgE terhadap eosinofil dan monosit.^{3,12,14}

4). Leukotrien

Leukotrien berasal dari jalur 5-lipooksigenase metabolisme asam arakidonat, berperan penting dalam bronkokonstriksi akibat alergen, latihan, udara dingin dan aspirin. Leukotrien dapat menyebabkan kontraksi otot polos melalui mekanisme non histamin dan terdiri atas LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 dan LTE4. Leukotrien dapat menyebabkan edema jaringan, migrasi eosinofil, merangsang sekresi saluran napas, merangsang proliferasi dan perpindahan sel pada otot polos dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular saluran napas.^{3,12,14}

5). Sitokin

Sitokin merupakan mediator peptida yang dilepaskan sel inflamasi serta dapat menentukan bentuk dan lama respon inflamasi dan berperan utama dalam inflamasi kronik. Sitokin dihasilkan oleh limfosit T, makrofag, sel mast, basofil,

sel epitel dan sel inflamasi. Sekresi sitokin meningkat dengan cepat setelah dirangsang oleh sel eosinofil. Beberapa sitokin pada asma antara lain:^{3,12,14}

a) Interleukin-4

Proses inflamasi dapat dipengaruhi oleh IL-4 dengan merangsang diferensiasi dari Th0 menjadi Th2 serta dihasilkan dari thymocytes, sel T matur, sel mast, basofil. Interleukin-4 menstimulus sel B untuk meningkatkan produksi IgE dan IgG serta dapat menstimulus sintesa IgE bersamaan dengan IL-13.

Interleukin-4 mempengaruhi stimulus sel yang memproduksi mukus dan fibroblast. Bersama dengan IL-13 berperan pada peningkatan perlekatan endotel terhadap eosinofil, sel T, monosit dan basofil. Pada produksi IgE tidak dapat dikorelasikan dengan hipereaktivitas saluran napas pada pasien asma. Peningkatan ekskresi IL-4 akan menyebabkan inflamasi tanpa ditandai dengan hiperreaktivitas saluran napas.

b) Interleukin-5

Interleukin-5 dihasilkan oleh sel Th2 selain eosinofil, sel mast, sel basofil. Inflamasi eosinofil saat proses diferensiasi dari sel prekursor sumsum tulang dan mempertahankan masa hidup eosinofil peranan IL-5 disini sangat penting. Interleukin-5 memiliki fungsi meningkatkan protease eosinofil dan meningkatkan responsivitas saluran napas pada asma dan merupakan salah satu sitokin yang memiliki sensitifitas tinggi untuk inflamasi eosinofil dan menyebabkan hiperresponsif saluran napas. Memiliki masa waktu atau masa kerja kurang dari enam jam sebelum berinteraksi dengan antigen. Berperan penting pada kematangan eosinofil dan aktivasi pada asma sehingga menyebabkan hipereaktivitas bronkus. Peningkatan konsentrasi IL-5 serum dan cairan BAL pasien asma menunjukkan hubungan yang signifikan konsentrasi IL-5 dengan tingkat respon lambat asma terhadap alergen.

c) Interleukin-9

Interleukin-9 berperan penting pada hiperresponsif saluran napas, hipersekresi mukus dan *airway remodeling* serta merupakan sumber utama dari CD4+ sel T selain sel mast, eosinofil dan neutrofil. Peningkatan IL-9 berperan membantu infiltrasi dan ketahanan hidup dari eosinofil. Interleukin-9 ekspresinya

meningkat pada penderita asma. Penurunan sekresi IL-9 akan menyebabkan hambatan eosinofil paru, sekresi mukus dan hiperresponsif saluran napas. Perannya sangat penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel mast juga berperan dalam interaksi dengan *stem cell factor*.

d) Interleukin-10

Interleukin-10 berperan utama sebagai anti inflamasi dan immunosupresif dan merupakan sitokin yang diproduksi oleh monosit, makrofag, sel B dan sel T. Sitokin ini juga menyebabkan penurunan regulasi ketahanan hidup eosinofil dan produksi sitokin serta menghambat aktivasi sel mast mediasi IgE. Interleukin-10 menurunkan kemampuan stimulasi menginduksi Th1 dan Th2 sehingga merusak maturasi sel dendritik serta dapat mengurangi efek pelepasan dari sitokin inflamasi selama reaksi alergi. Sitokin inflamasi antara lain TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 dan MIP-1 α . Interleukin-10 ekspresinya menurun pada pasien asma dimana makrofag merupakan sumber utama IL-10.

e) Interleukin-13

Interleukin-13 berperan membantu pada proses inflamasi. Immunoglobulin E dan beberapa IgG dihasilkan oleh sel B yang diaktivasi oleh IL-13 dan IL-4. Bersama dengan IL-4 menghasilkan efek biologis yang sangat berhubungan dengan proses inflamasi alergi. Selain diproduksi oleh Th2 juga dihasilkan oleh basofil, eosinofil dan sel mast. Peranan IL-13 sangat erat peranannya dalam mempengaruhi proses inflamasi pada pasien asma bersama dengan IL-4. Interleukin-13 dan IL-4 merangsang aktivasi makrofag yang berguna pada repair jaringan dan fibrosis.

f) Interleukin-17

Interleukin-17 merupakan sitokin mediator inflamasi yang diproduksi oleh Th17. Interleukin-17 merupakan hasil diferensiasi dari Th0 yang dipengaruhi oleh IL-6 dan TGF- β . Merupakan sitokin pro inflamasi yang memiliki kemampuan menginduksi ekspresi berbagai mediator inflamasi.

6). Endotelin

Endotelin dilepaskan dari makrofag, sel endotel dan sel epitel. Merupakan mediator peptida poten yang menyebabkan vasokonstriksi dan bronkokonstriksi.

Endotelin-1 meningkat jumlahnya pada penderita asma juga menyebabkan proliferasi sel otot polos saluran napas, meningkatkan fenotip profibrotik dan berperan dalam inflamasi kronik asma.

7). *Nitric oxide* (NO)

Berbentuk gas reaktif yang berasal dari L-arginin jaringan saraf dan nonsaraf, diproduksi oleh sel epitel dan makrofag melalui sintesis NO. Berperan sebagai vasodilator, neurotransmitter dan mediator inflamasi saluran napas. Kadar NO pada udara yang dihirup penderita asma lebih tinggi dibandingkan orang normal.

8). Radikal bebas oksigen

Sel inflamasi menghasilkan radikal bebas yaitu anion superoksida, hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksi (OH^\cdot), anion hipohalida, oksigen tunggal dan lipid peroksida. Senyawa tersebut sering disebut senyawa oksigen reaktif. Pada binatang percobaan, hidrogen peroksida dapat menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas. Superoksida berperan dalam proses inflamasi dan kerusakan epitel saluran napas penderita asma. Jumlah oksidan yang berlebihan pada saluran napas akan menyebabkan bronkokonstriksi, hipersekresi mukus dan kebocoran mikrovaskular serta peningkatan respon saluran napas. Radikal bebas oksigen dapat merusak DNA, menyebabkan pembentukan peroksida lemak pada membran sel dan menyebabkan disfungsi reseptor adrenergik saluran napas.

9). Bradikinin

Bradikinin berasal dari kininogen berat molekul tinggi pada plasma lewat pengaruh kalikrein dan kininogenase. Secara *in vivo* merupakan konstriktor kuat saluran napas dan secara *in vitro* merupakan konstriktor lemah. Pada penderita asma bradikinin merupakan aktivator saraf sensoris yang menyebabkan keluhan batuk dan sesak napas, menyebabkan eksudasi plasma, meningkatkan sekresi sel epitel dan kelenjar submukosa. Bradikinin dapat merangsang serat C sehingga terjadi hipersekresi mukus dan pelepasan takikinin.

10). Neuropeptida

Neuropeptida yaitu *substan P* (SP), neurokinin A dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) terletak di saraf sensorik saluran napas. Neurokinin A menyebabkan bronkokonstriksi, *substan P* menyebabkan kebocoran mikrovaskular dan CGRP menyebabkan hiperemi kronik saluran napas.

11). Adenosin

Adenosin merupakan faktor regulator lokal, menyebabkan bronkokonstriksi pada penderita asma. Secara *in vitro* merupakan bronkokonstriktor lemah dan berhubungan dengan pelepasan histamin dari sel mast.

Berbagai proses yang terjadi pada asma dapat disebabkan melalui mekanisme saraf yaitu mekanisme kolinergik, adrenergik dan nonadrenergik nonkolinergik. Kontrol saraf pada saluran napas sangat kompleks. Mekanisme saraf pada asma antara lain terdiri dari:⁷

1). Mekanisme kolinergik

Saraf kolinergik merupakan bronkokonstriktor saluran napas dominan pada binatang dan manusia. Peningkatan refleks bronkokonstriksi oleh kolinergik dapat melalui neurotransmiter atau stimulasi reseptor sensorik saluran napas oleh modulator inflamasi antara lain prostaglandin, histamin dan bradikinin.

2). Mekanisme adrenergik

Saraf adrenergik melakukan kontrol terhadap otot polos saluran napas secara tidak langsung yaitu melalui katekolamin atau epinefrin dalam tubuh. Mekanisme adrenergik meliputi saraf simpatis, katekolamin dalam darah, reseptor adrenergik dan reseptor adrenergik. Perangsangan pada reseptor adrenergik menyebabkan bronkokonstriksi dan perangsangan reseptor adrenergik akan menyebabkan bronkodilatasi.

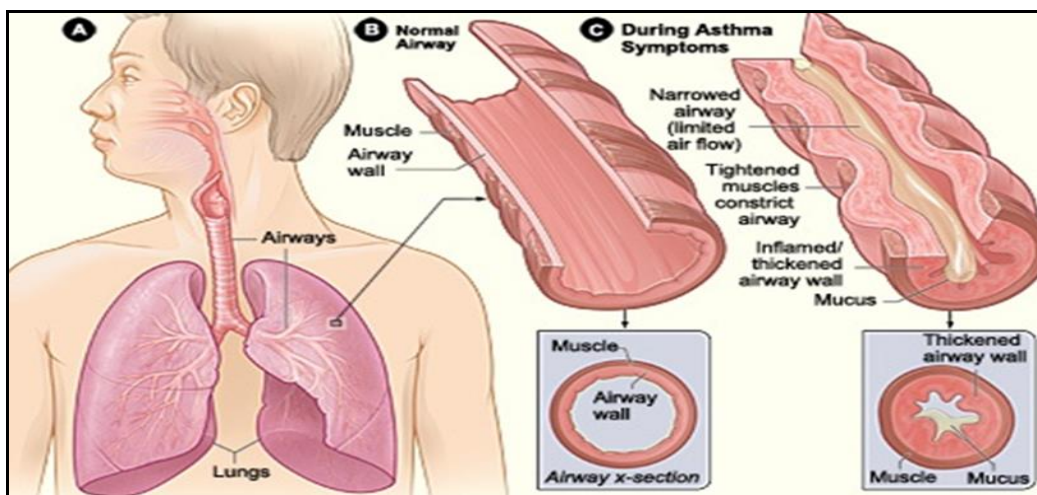
3). Mekanisme nonadrenergik nonkolinergik (NANC)

Nonadrenergik nonkolinergik terdiri atas *inhibitory* NANC (i-NANC) dan *excitatory* NANC (e-NANC) yang menyebabkan bronkodilatasi dan bronkokonstriksi. Peran NANC pada asma belum jelas, diduga neuropeptida yang bersifat sebagai neurotransmiter antara lain *substansi P* dan neurokinin A

menyebabkan peningkatan aktivitas saraf NANC sehingga terjadi bronkokonstriksi. Kemungkinan lain karena gangguan reseptor penghambat saraf NANC menyebabkan pemecahan bahan neurotransmitter yang disebut *vasoactive intestinal peptide* (VIP).⁷

4. Hiperresponsivitas Saluran Napas

Hiperresponsivitas bronkus yaitu berupa penyempitan bronkus akibat berbagai rangsangan spesifik maupun nonspesifik. Respon inflamasi dapat secara langsung meningkatkan gejala asma antara lain batuk dan rasa berat di dada karena sensitisasi dan aktivasi saraf sensorik saluran napas. Hubungan antara AHR dengan proses inflamasi saluran napas melalui beberapa mekanisme, antara lain peningkatan permeabilitas epitel saluran napas, penurunan diameter saluran napas akibat edema mukosa sekresi kelenjar, kontraksi otot polos akibat pengaruh kontrol saraf otonom dan perubahan sel otot polos saluran napas. Reaksi imunologi berperan penting dalam patofisiologi hiperresponsivitas saluran napas melalui pelepasan mediator antara lain histamin, prostaglandin (PG), leukotrien (LT), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dan protease sel mast sedangkan eosinofil akan melepaskan platelet activating factor (PAF), major basic protein (MBP) dan eosinophyl chemotactic factor (ECF). Penyempitan saluran napas pada asma dapat kita lihat pada gambar lima berikut ini.¹²



Gambar 5. Penyempitan saluran napas pada asma.

Dikutip dari (12)

E. PATOFISIOLOGI

Pencetus serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor, antara lain alergen, virus, dan iritan yang dapat menginduksi respon inflamasi akut. Asma dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur imunologis dan saraf otonom. Jalur imunologis didominasi oleh antibodi IgE, merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I (tipe alergi), terdiri dari fase cepat dan fase lambat. Reaksi alergi timbul pada orang dengan kecenderungan untuk membentuk sejumlah antibodi IgE abnormal dalam jumlah besar, golongan ini disebut atopi. Pada asma alergi, antibodi IgE terutama melekat pada permukaan sel mast pada interstisial paru, yang berhubungan erat dengan bronkiolus dan bronkus kecil. Bila seseorang menghirup alergen, terjadi fase sensitisasi, antibodi IgE orang tersebut meningkat.^{9,1,2}

Alergen kemudian berikatan dengan antibodi IgE yang melekat pada sel mast dan menyebabkan sel ini berdegranulasi mengeluarkan berbagai macam mediator. Beberapa mediator yang dikeluarkan adalah histamin, leukotrien, faktor kemotaktik, eosinofil dan bradikinin. Hal itu akan menimbulkan efek edema lokal pada dinding bronkiolus kecil, sekresi mukus yang kental dalam lumen bronkiolus, dan spasme otot polos bronkiolus sehingga menyebabkan inflamasi saluran napas.^{9,1,2}

Reaksi alergi fase cepat, obstruksi saluran napas terjadi segera yaitu 10-15 menit setelah pajanan alergen. Spasme bronkus yang terjadi merupakan respon terhadap mediator sel mast terutama histamin yang bekerja langsung pada otot polos bronkus. Pada fase lambat, reaksi terjadi setelah 6-8 jam, bahkan kadang-kadang sampai beberapa minggu. Sel-sel inflamasi antara lain eosinofil, sel T, sel mast dan *antigen presenting cell* (APC) merupakan sel-sel kunci dalam patogenesis asma.⁹

Jalur saraf otonom, inhalasi alergen akan mengaktifkan sel mast intralumen, makrofag alveolar, nervus vagus, dan juga epitel saluran napas. Peregangannya menyebabkan reflek bronkus, sedangkan mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast dan makrofag akan membuat epitel saluran napas lebih permeabel dan memudahkan alergen masuk ke dalam submukosa sehingga meningkatkan reaksi yang terjadi. Kerusakan epitel bronkus oleh mediator yang

dilepaskan pada beberapa keadaan reaksi asma dapat terjadi tanpa melibatkan sel mast, misalnya pada hiperventilasi, inhalasi udara dingin, asap, kabut, dan sulfur dioksida (SO₂). Pada keadaan tersebut, reaksi asma terjadi melalui reflek saraf. Ujung saraf eferen vagal mukosa yang terangsang menyebabkan dilepasnya neuropeptida sensorik senyawa P, neurokinin A, dan *Calcitonin Gen-Related Peptid* (CGRP). Neuropeptida itulah yang menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi, edema bronkus, eksudasi plasma, hipersekresi lendir, dan aktivasi sel-sel inflamasi.⁹

Hipereaktivitas bronkus merupakan ciri khas asma, besarnya hipereaktivitas bronkus tersebut dapat diukur secara tidak langsung, yang merupakan parameter objektif beratnya hipereaktivitas bronkus. Berbagai cara digunakan untuk mengukur hipereaktivitas bronkus tersebut antara lain dengan uji provokasi, inhalasi udara dingin, inhalasi antigen, dan inhalasi zat nonspesifik.¹⁰

F. DIAGNOSIS

Diagnosis asma didasari oleh gejala yang bersifat episodik, gejala berupa batuk, sesak napas, mengi, rasa berat di dada dan variabilitas yang berkaitan dengan cuaca. Anamnesis yang baik cukup untuk menegakkan diagnosis, ditambah dengan pemeriksaan jasmani dan pengukuran faal paru terutama reversibilitas kelainan faal paru yang akan lebih meningkatkan nilai diagnostik.¹⁵

a. Anamnesis

Anamnesis penderita asma meliputi beberapa hal yang harus diketahui dari pasien asma antara lain adakah riwayat rhinitis alergika, mata gatal, merah dan berair (konjungtivitis alergi), dan dermatitis atopi, batuk yang sering kambuh (kronik) disertai mengi, flu berulang, sakit akibat perubahan musim atau pergantian cuaca, adanya hambatan beraktivitas karena masalah pernapasan (saat berolahraga), sering terbangun pada malam hari, riwayat keluarga (riwayat asma, rhinitis atau alergi lainnya dalam keluarga), memelihara binatang di dalam rumah, banyak kecoa, terdapat bagian yang lembab di dalam rumah. Untuk mengetahui adanya tungau debu rumah, tanyakan apakah menggunakan karpet berbulu, sofa

kain beludru, kasur kapuk, banyak barang di kamar tidur. Apakah sesak jika kontak dengan bau-bauan antara lain parfum, semprotan pembunuh serangga, apakah pasien merokok, orang lain yang merokok, di rumah atau lingkungan kerja, obat yang digunakan pasien, apakah ada *beta blocker*, aspirin, atau steroid.¹⁶

b. Pemeriksaan fisik

Gejala dan serangan asma pada anak tergantung pada derajat serangannya. Pada serangan ringan anak masih aktif, dapat berbicara lancar, tidak dijumpai adanya retraksi baik di sela iga maupun epigastrium. Frekuensi napas masih dalam batas normal. Pada serangan sedang dan berat dapat dijumpai adanya mengi terutama pada saat ekspirasi, retraksi, dan peningkatan frekuensi napas dan denyut nadi bahkan dapat dijumpai sianosis. Berbagai tanda atau manifestasi alergi seperti dermatitis atopik dapat ditemukan.⁹

Pada pemeriksaan fisik pasien asma, sering ditemukan perubahan cara bernapas, dan terjadi perubahan bentuk anatomi toraks. Pada inspeksi dapat ditemukan antara lain napas cepat sampai sianosis, kesulitan bernapas, menggunakan otot napas tambahan di leher, perut, dan dada. Pada auskultasi dapat ditemukan mengi, ekspirasi memanjang.⁶

c) Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang pada pasien asma sangat membantu dalam penegakkan diagnosis. Pasien asma didalam penegakkan diagnostiknya selain dari anamnesa juga dapat dinilai dari pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang itu antara lain:

1). Spirometer

Alat pengukur faal paru, selain penting untuk menegakkan diagnosis juga untuk menilai beratnya obstruksi dan efek pengobatan. Pemeriksaan faal paru pada pasien asma bertujuan mengukur obstruksi saluran napas, reversibilitas, dan variabilitas obstruksi yang ditemukan. Hasil spirometri pada pasien asma bervariasi sesuai dengan derajat berat penyakit. Pada penderita asma yang tidak dalam serangan maupun asma ringan tidak dijumpai obstruksi saluran napas, namun pada penderita asma berat atau eksaserbasi akan terjadi penurunan fungsi

paru. Obstruksi saluran napas ditentukan pada penurunan rasio volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP₁) terhadap kapasitas vital paksa (KVP) atau bisa juga dinilai dari penurunan presentase VEP₁ terhadap nilai prediksi (%VEP₁).^{1,16}

2). Arus puncak respirasi (APE)

Pemeriksaan APE untuk menilai variabilitas harian dari keterbatasan aliran udara. Pemeriksaan APE sedikitnya dinilai dari dua manuver. Pemeriksaan dilakukan pagi dan malam hari. Pada pagi hari sebelum pemberian bronkodilator dan malam hari setelah pemberian bronkodilator. Periode pemeriksaan APE dilakukan selama 1-2 minggu saat pasien menerima tatalaksana pengobatan efektif. Variabilitas pada pemeriksaan APE diukur untuk menilai perbaikan atau perburukan klinis dan fungsi paru.⁹

3). X-ray toraks.

Pemeriksaan X-ray toraks tidak terlalu memiliki peranan pada pendiagnosisan penyakit asma. Pemeriksaan ini dilakukan untuk menyingkirkan penyakit yang tidak disebabkan asma.³

4). Pemeriksaan IgE

Uji *skin prick test* untuk menunjukkan adanya antibodi IgE spesifik pada kulit. Uji tersebut untuk menyokong anamnesis dan mencari faktor pencetus. Uji alergen yang positif tidak selalu merupakan penyebab asma. Pemeriksaan darah IgE atopi dilakukan dengan cara *radio allerge sorbent test* (RAST) bila hasil uji *skin prick* tidak dapat dilakukan (pada dermatografis).³

5). Petanda inflamasi

Derajat asma dan pengobatannya dalam klinik sebenarnya tidak berdasarkan atas penilaian objektif inflamasi saluran napas. Gejala klinis dan spirometri bukan merupakan petanda ideal inflamasi. Penilaian semi-kuantitatif inflamasi saluran napas dapat dilakukan melalui biopsi paru, pemeriksaan sel eosinofil dalam sputum, dan kadar oksida nitrit udara yang dikeluarkan dengan napas.¹²

Analisis sputum yang di induksi menunjukkan hubungan antara jumlah eosinofil dan *Eosinophyl Cationic Protein* (ECP) dengan inflamasi dan derajat

berat asma. Biopsi endobronkial dan transbronkial dapat menunjukkan gambaran inflamasi tetapi jarang atau sulit dilakukan di luar riset.¹²

6). Uji hipereaktivitas bronkus atau HRB

Pada penderita yang menunjukkan $FEV_1 > 90\%$ atau normal, HRB dapat dibuktikan dengan berbagai test provokasi. Provokasi bronkial dengan menggunakan nebulasi droplet ekstrak alergen spesifik dapat menimbulkan obstruksi saluran napas pada penderita yang sensitif. Respon sejenis dengan dosis yang lebih besar, terjadi pada subyek alergi tanpa asma. Ukuran alergen atau subyek alergi biasanya berupa partikel dengan berbagai ukuran dari 2-20 μm , tidak dalam bentuk nebulasi. Tes provokasi sebenarnya kurang memberikan informasi klinis dibanding dengan tes kulit. Tes provokasi non spesifik untuk mengetahui HRB dapat dilakukan dengan latihan jasmani, inhalasi udara dingin atau kering, histamin dan metakolin.⁹

Hasil pengukuran faal paru yang mendukung diagnosis asma berdasarkan GINA antara lain penurunan $VEP_1 < 0,75-0,80\%$ pada dewasa atau 90% pada anak-anak, peningkatan $VEP_1 > 12\%$ dan > 200 ml dari data awal setelah pemberian bronkodilator dan variabilitas APE selama 2 minggu $> 20\%$.⁹

G. KLASIFIKASI DAN DERAJAT KONTROL ASMA

Asma dapat diklasifikasikan pada saat tanpa serangan dan pada saat serangan. Klasifikasi itu sangat penting untuk penatalaksanaan asma. Berat ringan asma ditentukan oleh berbagai faktor antara lain gambaran klinis sebelum pengobatan dan frekuensi pemakaian obat. Penting dilakukan penilaian terhadap kontrol pasien asma, terapi dan juga faktor komorbid yang berperan pada beratnya gejala dan kualitas hidup pasien asma.² Penilaian tingkat kontrol gejala asma menurut GINA 2016 dapat dilihat pada tabel satu berikut.²

Tabel 1. Tingkat kontrol asma

Gejala dalam 4 minggu terakhir	Terkontrol baik	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol
Gejala asma harian lebih dari 2x/minggu			
Terbangun malam hari karena asma	Tidak ada	1-2 gejala	3-4 gejala
Membutuhkan obat pelega lebih dari 2x/minggu			
Keterbatasan aktifitas karena asma			

Dikutip dari (2)

Asthma control test (ACT) adalah tes yang secara mandiri dijawab dan diisi oleh pasien sendiri untuk mendeteksi perubahan tingkat kontrol asmanya. Derajat kontrol asma salah satu metodenya menggunakan *asthma control test* (ACT) dan *asthma control questionnaire* (ACQ). Penilaian derajat kontrol pasien asma bisa memakai ACT yang terdiri dari lima pertanyaan yang terdiri dari empat pertanyaan tentang gejala yang dirasakan dan penggunaan obat pelega serta satu pertanyaan tentang tingkat kontrol asma penderita dalam empat minggu. Deskripsi nilai pada ACT dapat di kategorikan sebagai asma terkontrol, terkontrol sebagian dan asma tidak terkontrol. Nilai ACT berkisar dari nilai 5-25. Deskripsi nilai 20-25 dikategorikan sebagai asma terkontrol. Nilai 16-20 dikategorikan sebagai asma terkontrol sebagian serta nilai 5-15 dikategorikan sebagai asma tidak terkontrol.² Kuisisioner ACT dapat dilihat pada gambar enam.

Asthma Control Test™

LANGKAH 1 Lingkari nilai anda disetiap pertanyaan dan tuliskan nilai tersebut di box /kotak yang tersedia di sebelah kanannya - jawablah dengan jujur

Pertanyaan	1	2	3	4	5	Nilai
1 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering asma mengganggu anda untuk melakukan pekerjaan sehari-hari (kantor, rumah, dll) ?	Selalu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah	
2 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anda mengalami sesak nafas?	Selalu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah	
3 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering asma (bengek, batuk-batuk, sesak nafas, nyeri dada) menyebabkan anda terbangun malam /lebih awal?	4 kali lebih sering dalam seminggu	2-3 kali seminggu	Sekali seminggu	1-2 kali sebulan	Tidak pernah	
4 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anda menggunakan obat semprot/ obat oral untuk melegakan pernafasan ?	3 kali lebih sering	1-2 kali sehari	2-3 kali seminggu	1 kali seminggu/kadang	Tidak pernah	
5 Menurut anda, bagaimana tingkat kontrol asma anda dalam 4 minggu terakhir ?	Sangat terkontrol sama sekali	Kurang terkontrol	Cukup terkontrol	Terkontrol sebagian baik	Terkontrol sepenuhnya	

LANGKAH 2 Jumlah nilai masing-masing pertanyaan untuk mendapatkan nilai total

Arti Nilai ACT Anda:

- 25 - Terkontrol Penuh**
Anda sudah terkontrol. Perawatan yang digunakan yang menghindari pemicus dan tetap berkonsultasi dengan Dokter Anda.
- 20-24 - Terkontrol Sebagian**
Anda sudah terkontrol, tetapi belum total. Konsultasikan pada Dokter Anda cara untuk mencapai kontrol terkontrol penuh. Diskusikan Anda siap membantu Anda.
- ≤19 - Tidak Terkontrol**
Anda belum terkontrol. Konsultasikan kepada Dokter Anda mengenai program pengobatan agar dapat mencapai kontrol penuh. Edukasi asma akan membantu Anda.

Gambar 6. Kuesioner ACT.

Dikutip dari (17)

H. PENATALAKSANAAN ASMA

Tatalaksana asma menurut dirasakan masih mahal bagi negara sedang berkembang. Sehingga masing-masing negara tersebut membuat kebijakan sesuai kondisi sosial ekonomi serta lingkungannya. Tatalaksana asma bertujuan memperbaiki kualitas hidup penderita asma sehingga penderita dapat melakukan aktivitas hidup sehari-hari. Tatalaksana pasien asma bertujuan jangka panjang agar asma dapat terkontrol dan mengurangi resiko eksaserbasi berulang. Tatalaksana asma terdiri dari terapi non medikamentosa dan medikamentosa. Tatalaksana non medikamentosa terdiri dari sembilan komponen antara lain yaitu:^{2,8}

a. Penyuluhan kepada pasien

Pengobatan asma memerlukan pengobatan jangka panjang, oleh sebab itu diperlukan kerjasama antara pasien, keluarganya serta tenaga kesehatan. Hal ini dapat tercapai bila pasien dan keluarganya memahami penyakitnya, tujuan pengobatan, obat-obat yang dipakai serta efek sampingnya.

b. Penilaian derajat beratnya asma

Penilaian derajat beratnya asma baik melalui pengukuran gejala, pemeriksaan uji faal paru dan analisis gas darah sangat diperlukan untuk menilai hasil pengobatan. Seperti telah dikemukakan sebelumnya, banyak pasien asma yang tanpa gejala, ternyata pada pemeriksaan uji faal parunya menunjukkan adanya obstruksi saluran napas.

c. Pencegahan dan pengendalian faktor pencetus serangan

Diharapkan dengan mencegah dan mengendalikan faktor pencetus serangan asma makin berkurang atau derajat asma makin ringan.

d. Usaha berhenti merokok,

e. Olahraga dan latihan pernapasan,

f. Menghindari paparan zat iritan atau alergen,

g. Menghindari obat yang dapat memperburuk asma,

h. Menghindari obesitas,

i. Vaksinasi, dan lain-lain.

Tatalaksana pasien asma secara medikamentosa dapat digolongkan menjadi obat pengendali (*controller*), obat pelega (*reliever*) dan obat tambahan dengan mempertimbangkan faktor manfaat, keamanan dan terjangkau dari segi biaya. *Controller* adalah obat yang dikonsumsi tiap hari untuk membuat asma dalam keadaan terkontrol terutama untuk mengurangi efek inflamasi saluran napas serta mengurangi gejala dan menurunkan resiko eksaserbasi. *Reliever* adalah obat yang digunakan bila perlu atau jika terjadi eksaserbasi berdasarkan efek cepat untuk menghilangkan bronkokonstriksi dan menghilangkan gejalanya.^{2,8}

Controller adalah obat asma yang digunakan jangka panjang untuk mengontrol asma, karena mempunyai kemampuan untuk mengurangi efek inflamasi yang merupakan patogenesis dasar penyakit asma. Obat ini diberikan setiap hari untuk mencapai dan mempertahankan keadaan asma terkontrol pada asma persisten, dan sering disebut sebagai obat pencegah. Obat pengontrol meliputi kortikosteroid inhalasi, β_2 agonis kerja lama (*long acting β_2 agonis* atau LABA), *leukotrien modifiers*, kromolin, anti IgE dan teofilin.^{9,2,3,10}

Reliever atau pelega adalah obat yang diberikan saat penderita mengalami eksaserbasi meliputi β_2 agonis kerja cepat (*short acting β_2 agonis* atau SABA), antikolinergik, glukokortikosteroid sistemik dan methylxanthine. Prinsipnya obat pelega ini untuk dilatasi jalan napas melalui relaksasi otot polos, memperbaiki dan atau menghambat bronkospasme yang berkaitan dengan gejala akut seperti mengi, rasa berat di dada dan batuk, tidak memperbaiki inflamasi jalan napas atau menurunkan hiperresponsif jalan napas.^{1,3}

Prinsipnya tatalaksana asma terkontrol adalah tercapainya dan dipertahankannya keadaan asma terkontrol, dinilai dari penilaian derajat asma, penyesuaian terapi dan respon terhadap terapi. Pada penilaian asma yang masih saja mengalami eksaserbasi meskipun sudah diberikan tatalaksana obat pengontrol dengan dosis tinggi dapat diberikan terapi tambahan untuk mengurangi inflamasi saluran napas pada pasien asma.^{9,1,3}

Saat ini berbagai penelitian untuk terapi tambahan asma banyak dilakukan khususnya pada bahan-bahan herbal atau tanaman. Tumbuhan melepaskan salah satu senyawa bioaktif salah satunya adalah fitoaleksin yang berperan sebagai anti

inflamasi, antioksidan, kardioprotektif dan neuroprotektif. Berbagai-bentuk dari fitoaleksin antara lain kumarin, steroid, dan polifenol. Salah satu senyawa yang mengandung fitoaleksin adalah suplemen resveratrol. Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol pada model tikus dengan asma alergi. Sitokin inflamasi T Helper 2 (Th2) antara lain IL-4 dan IL-5 berkurang dengan pemberian resveratrol. Resveratrol juga menurunkan kadar eosinofilia, dan hipersekresi mukus.⁴

I. RESVERATROL

1. Definisi

Resveratrol (RES, 3,5,4'-trihydroxystilbene) merupakan senyawa polifenol alami yang sebagian besar ditemukan dalam kulit buah anggur (*vitis vinera*) dan produk yang dibuat dari kulit buah anggur seperti *red wine*. Keberadaan resveratrol juga telah ditemukan dalam beberapa jenis tanaman lain antara lain kelompok buah beri, kacang-kacangan, dan *knotweed japanese (polygonum cuspidatum)*. Resveratrol dipertimbangkan oleh peneliti karena perannya dalam aktivitas biologi bagi kepentingan kesehatan manusia. Peran resveratrol pada “*french paradoks*” yaitu konsumsi *red wine* yang dikaitkan dengan rendahnya kejadian penyakit jantung.⁶

Konsumsi resveratrol baru-baru ini semakin meningkat karena efek pleiotrofik biologis besar meliputi, kardioprotektif, neurodegeneratif, antikarsinogenik, antiinflamasi, antioksidan, dan imunodulator. Senyawa polifenol sendiri mempunyai khasiat atau manfaat sebagai antioksidan alami. Sifat dari gugus fenol dalam mereduksi sangat berpengaruh pada kemampuannya sebagai antioksidan.⁶

2. Sejarah

Nama resveratrol diperkirakan berasal dari kombinasi nama antara sumber tanaman yang di isolasi dengan struktur kimia yaitu derivat resorsinol atau polifenol dalam resin seperti veratrum yang mengandung gugus hidroksil (OH-). Resveratrol (RES,3,5,4'-trihydroxystilbene) pertama kali ditemukan pada tahun

1940 oleh Michio Takaoka dari akar tanaman *hellebore white* (*veratrum grandiflorum* O. loes). Resveratrol ditemukan oleh Nonomura dkk pada tahun 1963 dari akar kering tanaman *polygonum cuspidum* atau *knotweed japanase* sebagai obat tradisional di negara Jepang dan Cina. Hasil produk *polygonum cuspidum* dikenal dengan *ko-jo-kon*. *Ko-jo-kon* atau *itadori* digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti dermatitis supuratif, alergi, *gonorea favus*, inflamasi, hiperlipidemia, dan *athlete's foot* (*tinea pedis*).^{6,18}

Resveratrol telah terbukti menjadi sumber bahan aktif utama *polygonum cuspidum*. Resveratrol menjadi banyak dikenal dan diminati saat ditemukan dalam *red wine* oleh Siemann dan Creasy pada tahun 1992 dan menjadi suatu fenomena “*french paradoks*” di negara Perancis. Sejumlah penelitian epidemiologi skala besar di negara Perancis menunjukkan bahwa konsumsi *red wine* jangka panjang dan tidak berlebihan diperkirakan dapat menurunkan kejadian penyakit jantung meskipun kebiasaan makan penduduk negara Perancis diet tinggi lemak, kurang olahraga, dan perokok. Resveratrol banyak diminati dan dikonsumsi masyarakat karena dipercaya bisa membantu memperpanjang usia.⁶

3. Sumber

Resveratrol telah diidentifikasi secara signifikan ditemukan pada sejumlah jenis tumbuhan dan buah meliputi knotwed Jepang (*polygonum cuspidum*), kacang, jenis *Vaccinium* (termasuk *blueberry*, *bilberry*, dan *cranberry*), dapat ditemukan pada anggur (*vitis vinifera*), kacang (*arachis hypogae*), *mulberry*, *blueberry*, *cranberry*, *tumeric*, dan *hops*. Sumber alam yang mempunyai kadar resveratrol tinggi adalah ekstrak anggur hitam dan *giant knotwed*. Ekstrak anggur hitam dan *red wine* mengandung kadar resveratrol tinggi. Produksi komersial *red wine* mengandung kadar resveratrol lebih tinggi dibandingkan *white wine*. Kadar resveratrol rendah pada *white wine* karena melalui berbagai proses pengolahan seperti fermentasi *white wine* setelah kulit anggur dilepaskan sedangkan proses fermentasi *red wine* bersamaan dengan kulit anggur sehingga penyerapan resveratrol lebih tinggi.¹⁸ Beberapa tanaman sumber diet yang mengandung isomer *cis* dan *trans* dari resveratrol dapat dilihat pada tabel dua.¹⁸

Tabel 2. Sumber diet yang mengandung isomer cis dan trans dari resveratrol

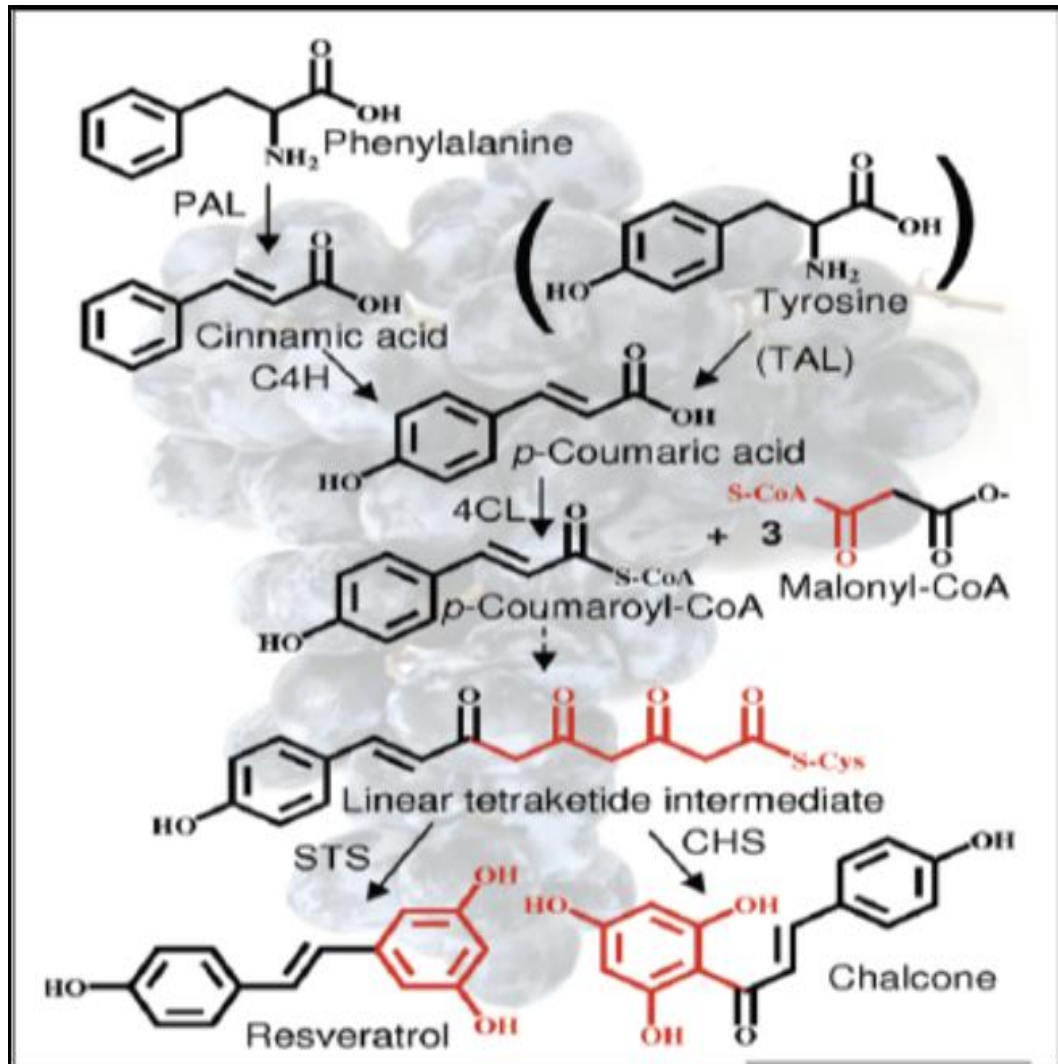
Sumber diet	Resveratrol- <i>trans</i> (µ/g)	Resveratrol- <i>cis</i> (µ/g)	Referensi
Kacang (rebus)	0,5	-	Burns dkk. (2002)
Kacang mentega	0,3	-	Burns dkk. (2002)
Produk komersial kacang	0,018-0,015	-	Sobolev & Cole (1999)
Anggur hitam	5,1	-	Burns dkk. (2002)
<i>Red wine</i>	53-1057 ⁺	46-756 ⁺	Wang et al. (2002) Burns dkk. (2002)

Dikutip dari (18)

Resveratrol dibentuk melalui jalur fenilpropanoid dari biosintesis beberapa jenis tumbuhan. Empat enzim hasil biosintesis beberapa jenis tumbuhan yang terlibat dalam pembentukan resveratrol meliputi *phenylalanine ammonia lyase* (PAL), *cinnamic acid 4-hydroxylase* (C4H), *4-coumarate: CoA ligase* (4CL) dan sintesis stilbene (STS). *Phenylalanine ammonia lyase* (PAL) dan C4H merupakan dua enzim pertama yang berubah menjadi asam p-coumaric (asam 4-coumaric) dari asam amino phenilalanin. Enzim ketiga 4CL berikatan dengan asam p-coumaric dari kelompok *pantetheine* koenzim-A sehingga menghasilkan 4-coumarocyl-CoA.¹⁹

Phenylalanine ammonia lyase (PAL), C4H, dan 4CL merupakan kelompok jalur utama pembentukan *phenylpropanoid* dalam tumbuhan yang dapat mensintesis senyawa utama fenol alami, termasuk lignin yang digunakan sebagai komponen dinding sel, *anthocyanin* berperan sebagai pigmen dan flavonol sebagai proteksi terhadap sinar ultraviolet (UV). Sintesis stilbene (STS) sebagai enzim terakhir berperan mengkatalisis satu molekul 4-coumarocyl-CoA dan tiga molekul *malonyl-CoA* menjadi resveratrol. Stilbene sintesis (STS) merupakan bagian dari sintesis poliketide tipe 3 yang memiliki substansi homolog besar dengan *sintesis chalcone* (SCH). *Sintesis chalcone* (SCH) adalah bagian dari senyawa chalcones dalam tumbuhan yang berperan dalam pembentukan berbagai senyawa flavinoid sedangkan STS terdapat pada sebagian jenis tumbuhan dan

berperan membentuk resveratrol. Gambar sintesis resveratrol dapat dilihat pada gambar tujuh berikut.¹⁸

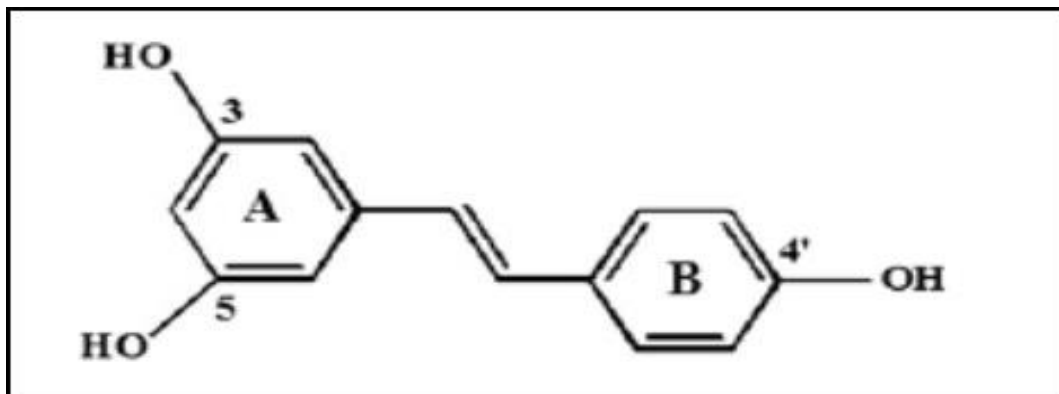


Gambar 7. Sintesis resveratrol

Dikutip dari (18)

4. Struktur Kimia

Resveratrol adalah suatu bubuk metanol yang berwarna *off-white* dan mencair pada suhu 235-255°C. Resveratrol mempunyai rumus molekul $C_{14}H_{12}O_3$ dengan berat molekul 228,25 dalton atom. Struktur kimia resveratrol berbasis kelas stilbene terdiri dari dua cincin aromatik fenol yang dihubungkan oleh rantai ganda styrene sehingga menghasilkan 3,5,4'-trihidroksistilbene. Cincin aromatik senyawa polifenol mempunyai tiga gugus hidroksil (OH) pada rantai karbon atom.²⁴ Struktur kimia resveratrol dapat dilihat pada gambar delapan.



Gambar 8. Struktur kimia resveratrol

Dikutip dari (19)

Resveratrol memiliki dua bentuk struktur kimia cis dan trans. Bentuk isomer cis dan trans (dengan glukosida) timbul alami dan memiliki efek biologi yang sama namun bentuk isomer trans secara luas telah diteliti dan dikenal. Bentuk isomer trans-resveratrol diidentifikasi mempunyai aktifitas biologi besar karena termasuk kelompok 4'-hidroksilstiril. Trans-resveratrol berbentuk bubuk dan lebih cepat stabil bila kelembaban sekitar 75% dan dalam suhu udara 40°C.²⁰

5. Farmakokinetik

Farmakologi resveratrol banyak dijadikan subyek penelitian selama satu dekade terakhir karena memberikan manfaat biologis yang besar. Farmakokinetik juga telah diteliti pada manusia dan menggunakan suatu model pada penelitian preklinik tampaknya kurang efektif dibandingkan aktivitas farmakologi yang besar pada berbagai penyakit. Resveratrol memiliki waktu paruh yang rendah sekitar 8-15 dan metabolisme yang cepat dan luas di seluruh tubuh sehingga bioavailabilitas resveratrol pada manusia rendah.²¹

6. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas pemberian obat oral umumnya tergantung dari kelarutan dalam air, permeabilitas membran, dan stabilitas obat. Bioavailabilitas senyawa polifenol resveratrol telah banyak diteliti. Efektifitas pemberian resveratrol oral pada tikus dan manusia tergantung dari penyerapan, metabolisme, dan distribusi dalam jaringan. Bioavailabilitas senyawa polifenol resveratrol menurut literatur terbaru memiliki penyerapan tinggi namun metabolisme luas dan cepat tanpa efek

samping. Sejumlah kecil senyawa resveratrol dapat terdeteksi dalam sirkulasi sistemik.¹⁹

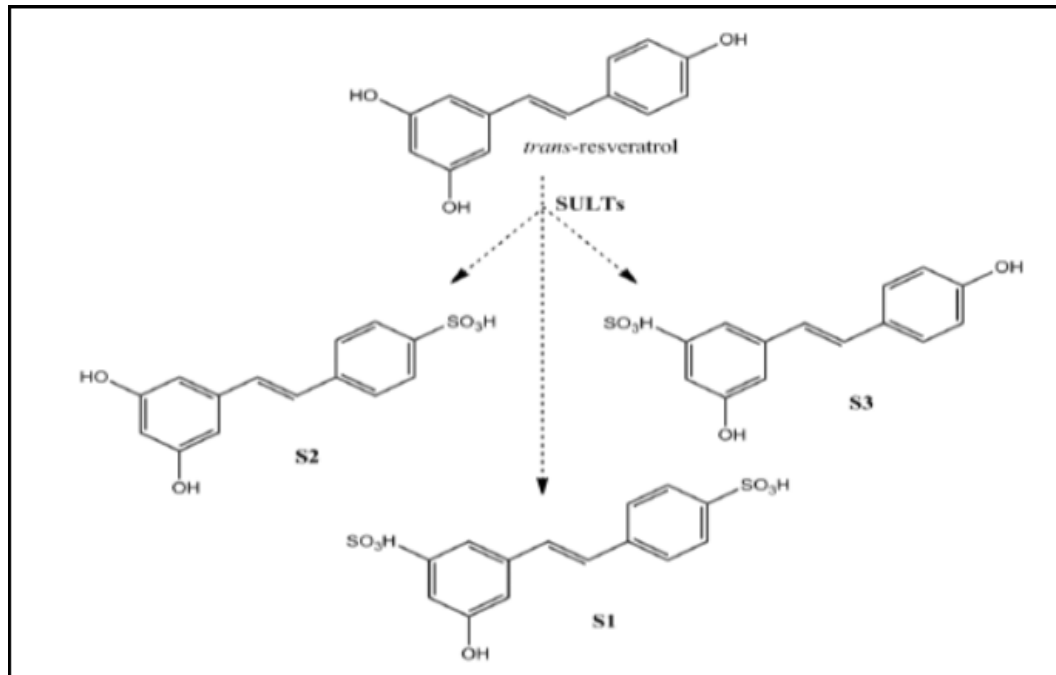
Dalam sebuah penelitian pada manusia resveratrol pemberian oral 25 mg diserap secara cepat kurang dari 30 menit sekitar 70% dengan kadar puncak didalam plasma. Puncak metabolisme resveratrol sekitar 2 μ M dalam plasma dengan waktu paruh 9-10 jam. Walle dkk tahun 2011 mengkonfirmasi hasil metabolisme senyawa resveratrol sebelumnya dan menyatakan bahwa puncak metabolisme resveratrol sekitar 2 μ M dengan sejumlah kecil kurang dari 5 mg per mililiter terdeteksi tanpa berubah dalam plasma. Proses penyerapan dan metabolisme pemberian obat oral pada tiap individu bervariasi tergantung dari fungsi hati dan aktivitas metabolisme mikroflora usus.¹⁹

7. Metabolisme

Resveratrol mengalami metabolisme yang luas dan cepat yaitu di hepar dan lumen usus halus. Metabolisme resveratrol terbagi menjadi dua fase dengan melibatkan enzim yang berbeda. Enzim yang berperan pada fase satu yaitu sitokrom P450s dan flavin monooksigenase. Molekul resveratrol akan mengalami oksidasi, reduksi dan hidrolisis oleh enzim sitokrom P450s dan flavin monooksigenase sehingga menjadi lebih polar dan mudah disekresikan. Resveratrol pada fase dua akan dimetabolisme oleh asam glukuronat, sulfat dan metil. Enzim pada fase dua berperan sebagai konjugasi dan antioksidan yaitu mendetoksi molekul berbahaya termasuk produk berbahaya pada fase satu.²²

Resveratrol berubah menjadi trans-resveratrol-3-O-4'-disulfat (S1), trans-resveratrol-4'-O-sulfat (S2), dan trans-resveratrol-3-O-sulfat (S3) oleh enzim sulfattransferase (SULT) di hati manusia. Resveratrol dalam bentuk trans-resveratrol-4'-O-glukuronida (G1) dan trans-resveratrol-3-O-glukuronida (G2) dapat ditemukan dalam usus halus. Glukoronidase oleh enzim uridin 5'-*diphospho-glucuronosyltransferases* (UGTs) menyebabkan perubahan bentuk metabolit resveratrol dalam usus. Perubahan pada fase dua dapat menurunkan permeabilitas sel terhadap obat dan ekskresi. Resveratrol meskipun memiliki bioavailabilitas rendah namun efikasi resveratrol secara *in vivo* tidak diragukan

lagi. Gambar sembilan menunjukkan jalur metabolisme resveratrol dalam hati oleh enzim SULT.²²



Gambar 9. Jalur metabolisme resveratrol dalam hati oleh enzim SULT. Keterangan: trans-resveratrol-3-O-4'-Odisulfat (S1), trans-resveratrol-4'-O-sulfat (S2), dan trans-resveratrol-3-O-sulfat (S3).

Dikutip dari (20)

8. Distribusi Resveratrol

Sifat efisien pada suatu senyawa terapeutik jika senyawa tersebut memiliki afinitas dalam berikatan dengan protein pengangkut. Bioavailabilitas meningkat pada pemakaian resveratrol dikarenakan resveratrol memiliki sifat kelarutan air rendah oleh karena itu resveratrol harus berikatan dengan protein plasma untuk memastikan terdistribusi ke seluruh tubuh. Ikatan dengan protein serum seperti lipoprotein, hemoglobin, dan albumin sehingga ikatan kompleks tersebut dapat memfasilitasi penyerapan obat ke dalam sel dalam proses transportasi resveratrol. Trans-resveratrol sangat mudah berikatan dengan plasma lipoprotein manusia.. Resveratrol selanjutnya mengalami difusi pasif dalam membran plasma.⁶

George J dkk pada tahun 2000^{dikutip dari 6} meneliti dan membuktikan bahwa ikatan antara resveratrol dengan sejumlah protein plasma seperti serum albumin yang terdapat dalam tubuh manusia atau *human serum albumin* (HSA) dan

hemoglobin (Hb) terbentuk secara spontan dan eksotermi. Ikatan resveratrol dengan HSA tampak lebih stabil dibandingkan ikatan resveratrol dengan Hb, hal ini menunjukkan bahwa HSA memiliki afinitas lebih besar terhadap resveratrol.⁶

Resveratrol bersifat larut lemak. Pemberian resveratrol oral bersamaan dengan diet tinggi lemak dapat meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas. Suatu penelitian pada manusia menunjukkan bahwa resveratrol oral diberikan bersamaan dengan makanan sehingga penyerapan dan bioavailabilitas resveratrol menjadi lebih baik.⁶

9. Eksresi

Eksresi dari resveratrol berjalan merata dari tubuh ke urin dan feses setelah 24 jam pada pemberian pertama. Dua metabolit utama yang ditemukan dalam urin mencit adalah mono-glukuronida dari trans-resveratrol dan dihidro-resveratrol. Bentuk metabolit utama pada manusia yang ditemukan dalam urin berupa konjugasi glukuronida dan sulfat dari resveratrol dan dihidro-resveratrol.

Total ekskresi glukuronida dan konjugasi sulfat Setelah pemberian oral resveratrol dalam urine dan feses manusia sekitar 80-98%. Temuan resveratrol dalam sirkulasi didominasi oleh metabolit yang sudah dimodifikasi. Metabolit resveratrol diekskresikan secara keseluruhan melalui urin dan feses.⁶

10. Toksisitas

Beberapa studi penelitian pada toksisitas pemberian resveratrol menunjukkan bahwa resveratrol dengan dosis maksimal dapat ditoleransi dengan baik tanpa menimbulkan efek samping. Resveratrol juga tidak dapat menyebabkan kanker, iritasi kulit dan mata maupun alergi. Bukti penelitian menunjukkan bahwa kemampuan trans-resveratrol sebagai estrogen secara *in vivo* rendah meskipun memiliki sifat seperti senyawa estrogen. Pemberian resveratrol oral dosis tinggi secara nyata tidak memiliki kemampuan signifikan terhadap reproduksi dan perubahan kepadatan tulang.⁶

Produk suplemen diet mengandung trans-resveratrol sekitar 50 mg dan 500 mg. Penelitian klinis pada manusia menunjukkan pemberian oral trans-resveratrol sampai 5 gram/hari tidak ditemukan. Pemberian trans-resveratrol oral

250 mg/Kg/Hari selama lima hari pada tikus tidak menunjukkan gejala efek samping yang bermakna. Penelitian tersebut menyimpulkan pemberian trans-resveratrol sekitar 450 mg/hari pada manusia dengan berat badan 70 kg dapat ditoleransi dengan baik. Resveratrol saat ini lebih diutamakan sebagai preventif terhadap penyakit karena senyawa bioaktif resveratrol memiliki toksisitas rendah.⁶

J. PERAN RESVERATROL PADA ASMA

Pada asma terjadi perubahan struktural pada jalan napas meliputi metaplasia sel goblet dan hipersekresi mukus, fibrosis subepitel, penebalan otot polos, dan angiogenesis. *Remodeling* jalan napas terjadi pada awal patogenesis penyakit dan dapat mendorong inflamasi kronis, dan mendorong hiperresponsivitas jalan nafas sehingga menimbulkan hilangnya fungsi paru yang irreversibel. Sehingga, diperlukan identifikasi pengobatan baru yang dapat mencegah dan atau membalikkan perubahan *remodeling* jalan napas dan menghambat hiperresponsivitas jalan napas dan menurunkan peradangan jaringan.²³

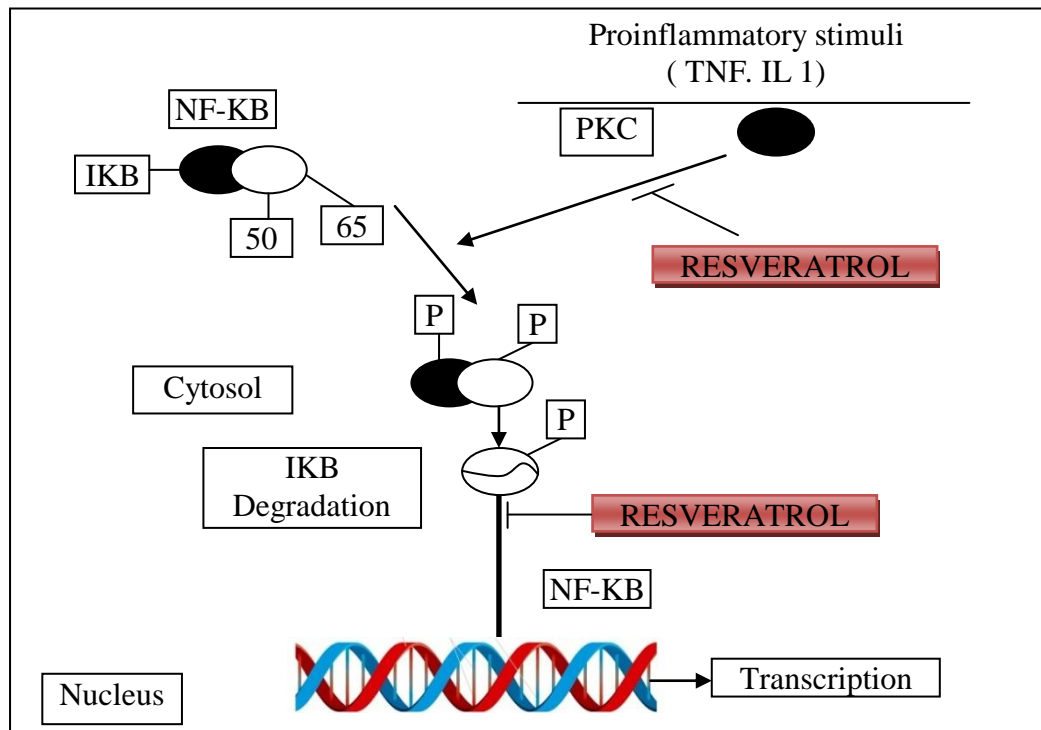
Asma menunjukkan respon berlebihan terhadap *allergen* yang menyebabkan aktivasi sistem imun bawaan (*innate*) dan didapat (*acquired*). Dari segi imunologis, asma dimediasi oleh hiperaktivitas sel Th2, produksi IgE dan eosinofilia.²⁴ Selain sekresi sitokin Th2, stress oksidatif juga berperan dalam perkembangan asma, misalnya, berkurangnya asupan antioksidan, seperti vitamin E, vitamin D, selenium, *zinc*, dan PUFA, yang diduga dapat menjelaskan terjadinya peningkatan prevalensi asma pada negara-negara Barat. Sel inflamasi jalan napas yaitu makrofag, eosinofil, dan neutrofil, dari pasien asma melepaskan peningkatan sejumlah *reactive oxygen species* (ROS) dibandingkan pada individu normal. Jumlah ROS yang berlebihan dalam patofisiologi asma inilah yang turut berkontribusi pada kontraksi otot polos jalan napas, hiperreaktivitas bronkus, mukus hipersekresi, dan eksudasi vaskuler. Selain itu ROS merangsang inflamasi jalan napas melalui aktivasi faktor transkripsi sensitive redox, seperti NF-κB, JAK-

STAT, dan Raf-1. Hal ini dapat mencetuskan eksaserbasi asma, dan oleh sebab itu peran antioksidan dalam menanggulangi hal ini sangat diperlukan.^{23,24,25}

Resveratrol (*3,5,4'-trihidroxystilbene*) adalah suatu agonis fenolenik dari *deacetylase* (sirtuin, HDAC kelas III) adalah suatu senyawa yang ditemukan pada kulit buah (misalnya anggur merah, *red wine*) dan tanaman-tanaman medis. Efek anti-inflamasi, anti-kanker dan anti-oksidan senyawa ini telah banyak dilaporkan pada studi model tikus.^{6,26}

1. Resveratrol Sebagai Anti-Inflamasi

Penggunaan resveratrol dapat menghambat inflamasi akut dan kronis. Resveratrol juga diketahui dapat melindungi tulang rawan pada penyakit arthritis pada studi dengan model kelinci. Penelitian Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol oral dapat menekan inflamasi pada penderita asma yang secara langsung dapat menghambat faktor transkripsi NF κ B pada sel Th2. Penghambatan yang secara tidak langsung yaitu penghambatan dari IKK kinase serta NF κ B. NF κ B akan masuk inti sel dimana proses produksi pro inflamasi terjadi atau berjalan dan menyebabkan produksi sitokin pro inflamasi antara lain IL-5 menurun. Penghambatan pada NF κ B akan berpengaruh pada penurunan kadar mediator inflamasi yaitu IL-5 dan eosinofil.²⁷ Resveratrol juga berperan dalam inhibisi NF-kB melalui inhibisi inhibitor κ B (IkB) kinase. Nuclear factor kappa β (NF-kB) adalah faktor transkripsi penting yang terlibat pada ekspresi sejumlah protein terkait inflamasi yaitu GM-CSF, IL-8, COX-2, dan inducible nitric oxide synthase (iNOS). Sehingga inhibisi NF-kB, melalui inhibisi IkB kinase dapat menurunkan ekspresi gen inflamasi. Mekanisme ini sama seperti mekanisme pada glukokortikoid. Resveratrol juga diketahui mengurangi pelepasan mediator inflamasi dan memiliki efek terbatas pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada PPOK. Efek anti-inflamasi resveratrol mungkin akibat dari inhibisi *activator protein-1* (AP-1) yang juga merupakan regulator poten *stress* oksidatif pada gen yang terkait.^{27,28} Penjelasan mengenai hal ini dapat dilihat pada gambar sepuluh berikut.



Gambar 10. Efek resveratrol pada jalur NFκβ.

Keterangan : TNF = *Tumor Necrotic Factor*, IL= *Interleukin*, PKC = *Protein kinase C*, NF-κβ = *Nuclear Factor kappa Beta*, IκB = *Inhibitor kappa β*.

Dikutip dari (29)

2. Resveratrol Sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap inti sel, protein, dan lemak. Antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Antioksidan terdiri dari enzimatis dan non-enzimatis.²¹

Resveratrol dilaporkan memiliki peran sebagai *scavenger free radical* atau pengikat radikal bebas dan antioksidan poten karena kemampuannya meningkatkan

berbagai aktivitas enzim antioksidan. Kemampuan senyawa polifenol sebagai antioksidan tergantung dari sifat gugus fenol dalam mereduksi redox dan mempunyai potensi melengkapi kekurangan elektron dari struktur kimia yang dimiliki radikal bebas. Penelitian epiemiologi yang telah ada menunjukkan bahwa polifenol memiliki peran dalam menurunkan risiko penyakit jantung, kanker, neurodegeneratif dan penyakit inflamasi antara lain asma dan PPOK.²¹

Resveratrol berperan sebagai antioksidan alami melalui tiga mekanisme yang berbeda yaitu mengikat radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid yang dihasilkan dari reaksi fenton, dan stimulasi biosintesis antioksidan endogen enzimatik.²¹ Pada banyak penelitian resveratrol mempunyai kemampuan sebagai *scavenger* atau pengikat radikal *superoxide oxygen* (O_2^-) dan *hydroxyl radical* (OH^\cdot), sebaliknya penelitian yang dilakukan oleh Orallo dkk pada tahun 2000 menunjukkan bahwa resveratrol menggunakan sistem enzim *hipoxantin oksidase* (XO).²¹

Tubuh manusia mempunyai berbagai enzim antioksidan dan pengikat radikal bebas untuk melindungi jaringan dari pengaruh ROS. Pertahanan utama enzim antioksidan meliputi *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT) *glutathione (GSH)-peroksidase*. Tiga tipe isoenzim SOD yaitu Cu, Zn-SOD, Mn-SOD, dan *ekstraselular-SOD* (EC-SOD) diketahui dapat meningkatkan dismutasi dari radikal O_2^- . Penurunan aktivitas SOD dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan mencegah kerusakan sel.²²

K. STUDI PERAN RESVERATROL PADA ASMA

Resveratrol telah menjadi fokus dari beberapa penelitian karena aktivitas serta sifat biologi meliputi aktivitas antioksidan, antiplatelet dan antiagregasi, antiaterosklerotik, imunodulator, dan *chemoprevention*. Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol pada model tikus dengan asma. Mereka menunjukkan bahwa resveratrol oral dapat menekan inflamasi yang di induksi *Ovalbumin* (OVA) dan *remodeling*. Pada model asma yang di induksi OVA, IgE spesifik OVA, IgG2a, dan sitokin inflamasi Th2 seperti IL-4 dan IL-5 berkurang

dengan pemberian resveratrol. Resveratrol juga menurunkan kadar eosinofilia, dan hipersekresi mukus. Selain itu pada studi lain model tikus dengan asma yang di induksi debu kemudian diberikan resveratrol dapat menurunkan kadar TNF-alfa pada cairan bilas bronkus, respon fibrotik dan inflamasi jalan napas.²⁴

Dalam studi Lee dkk pada tahun 2016 menyebutkan bahwa pengobatan resveratrol menekan *marker epithelial-mesenchymal transition* (EMT). *Marker epithelial-mesenchymal transition* (EMT) didorong oleh berbagai faktor antara lain lingkungan dan *stress* oksidatif adalah salah satu pemicu utama EMT. *Transforming Growth Factor* β 1 (TGF- β 1) juga berperan utama pada proses EMT. Pada asma, *remodeling* jalan napas melibatkan diferensiasi sel epitel jalan napas menjadi *myofibroblas* melalui EMT yang akan meningkatkan kolagen dan sintesis matriks. Meski EMT merupakan target resveratrol, namun peran resveratrol pada EMT di sel epitel masih belum banyak diketahui.²⁴

Lee dkk pada tahun 2009^{dikutip dari 24} juga menunjukkan bahwa resveratrol menurunkan ekspresi TGF- β 1 atau phosphorylated Smad 2 atau 3 pada sel-sel bilasan bronkus dan sel epitel. Hal ini yang mendasari mekanisme inhibisi pada resveratrol. Meski sudah banyak studi yang membahas efek terapeutik resveratrol pada asma, namun peran resveratrol dalam mengurangi inflamasi jalan napas masih belum terlalu jelas.²⁴

Studi *in vitro* menggunakan sel epitel manusia menunjukkan *tamoxifen*, antagonis reseptor estrogen dan mifepristone, antagonis glukokortikoid tidak ada yang mengubah efek inhibisi resveratrol.³⁰ Proses *invitro* menunjukkan bahwa resveratrol berperan dalam efek anti-inflamasi. Namun hal ini masih membutuhkan studi lebih lanjut.²⁴

Studi oleh Royce dkk pada tahun 2011^{dikutip dari 24} dilakukan pada tikus dengan asma alergi yang diobati dengan resveratrol 12,5 mg/kg menunjukkan penurunan inflamasi jaringan, penurunan deposit kolagen subepitelial, dan perbaikan hipereaktivitas jalan napas ($p < 0,05$). Hiperreaktivitas jalan napas tidak hanya merupakan manifestasi klinis simptomatik pada asma, namun juga berpengaruh pada derajat penyakit sesuai pada pedoman GINA dan dapat digunakan untuk diagnosis dan monitoring penyakit. Sehingga fungsi perbaikan

hiperreaktivitas dengan menggunakan resveratrol dapat memiliki manfaat klinis yang signifikan.^{2,24}

Aktivitas *anti-remodeling* resveratrol, terutama pada fibrosis subepitel jalan nafas. Fibrosis ini merupakan proses patologi penting dalam banyak penyakit saluran nafas seperti pada PPOK, fibrosis paru idiopatik, dan skleroderma. Fibrosis pada lamina retikularis, lamina propria, dan serosa, berkontribusi pada ketebalan dinding saluran nafas yang berdampak pada hiperreaktivitas. Selain itu, matriks ekstraseluler tersimpan diantara sel otot polos pada penderita asma. Matriks ekstraseluler ini tidak hanya berkontribusi pada peningkatan massa otot untuk AHR namun komponen matriks seperti *collagen* juga terbukti secara *in vitro* mendorong proliferasi sel otot polos jalan nafas. Resveratrol berperan dalam mengurangi kandungan kolagen dan memiliki aktivitas *anti-remodeling* pada fibrosis.³¹

Fibrosis jalan nafas pada asma terkait dengan kandungan matriks ekstraseluler karena fibroblast disertai dengan diferensiasi myofibroblas, fibroblas aktif dengan fitur kontraktik, dan ekspresi aktin pada otot polos. Proses-proses ini diregulasi oleh *transforming growth faktor beta* (TGF- β) yang merupakan suatu sitokin profibrotik poten. *Transforming growth faktor beta* disekresikan oleh sel epitel dan fibroblast terlalu berlebihan di jalan nafas dan masuknya sel-sel inflamasi termasuk eosinofil. Dalam beberapa studi ditemukan bahwa didapatkan protein TGF- β lebih sedikit pada tikus yang diberi resveratrol daripada kelompok kontrol.^{32,33}

Penggunaan kortikosteroid pada asma telah menjadi terapi efektif untuk mengurangi inflamasi. Namun penggunaan kortikosteroid memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, risiko resistensi steroid, dimana beberapa sub populasi asma menunjukkan respon yang buruk terhadap obat ini. Kedua, kortikosteroid tidak dapat digunakan pada konsentrasi yang tinggi dan optimal pada anak-anak. Ketiga, kortikosteroid memiliki efikasi yang terbatas dalam mencegah dan membalikkan perubahan *remodeling* jalan nafas.²³

Penelitian yang ada menunjukkan walau resveratrol kurang poten kinerjanya jika dibandingkan dengan glukokortikoid, namun resveratrol lebih

efektif dalam menekan aktivitas inflamasi.³⁴ Penggunaan glukokortikoid di satu sisi memiliki risiko efek samping yang tinggi, dan efek glukokortikoid juga masih kontroversial terutama pada asma non-eosinofilik. Sedangkan resveratrol menunjukkan peran yang baik bahkan pada asma non-eosinofilik.^{32,35}

Penting untuk menelaah lebih lanjut peran resveratrol sebagai alternatif untuk pengobatan asma. Sebagai agen alami, resveratrol menjanjikan efek yang berpotensi menguntungkan untuk berbagai macam penyakit seperti kanker, penyakit jantung, gangguan saraf, dan juga obesitas. Mekanisme pasti resveratrol sebagai agen terapi perlu dipelajari lebih lanjut.^{32,35}

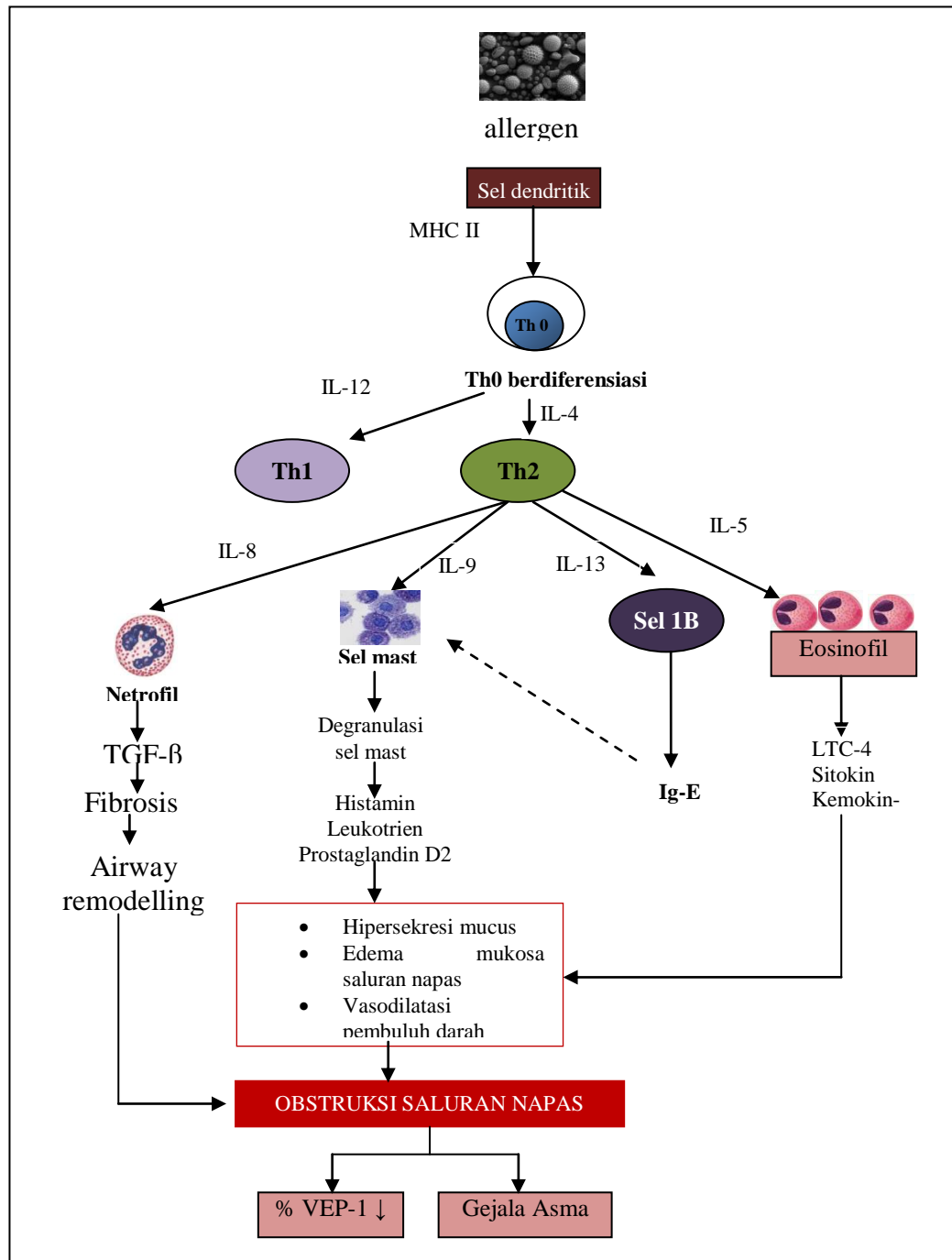
L. KERANGKA TEORI

Allergen yang datang akan ditangkap oleh epitel saluran napas sehingga mengaktivasi sel dendritik. Sel dendritik akan mengeluarkan kemokin inflamasi yang menempel pada Th2. Sel Th2 berperan pada proses inflamasi pada asma. Sitokin-sitokin inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13 dikeluarkan oleh Th2. Sel T helper 0 berdiferensiasi menjadi Th2 dipengaruhi oleh IL-4. Peningkatan kadar Interleukin-5 akan mempengaruhi juga pada peningkatan jumlah eosinofil pada proses inflamasi.

Eosinofil dapat melepaskan sejumlah mediator inflamasi dalam patogenesis asma. Peningkatan jumlah eosinofil pada penderita asma dapat meningkatkan hiperresponsif saluran napasnya. Eosinofil melepaskan mediator-mediator lipid salah satunya leukotrin cysteinil. Leukotrin cysteinil merupakan mediator yang berpengaruh pada bronkokonstriksi saluran napas dan dapat berperan dalam perekrutan sel-sel inflamasi. Bronkokonstriksi terjadi karena leukotrin cysteinil merupakan ronkokonstriktor yang sangat poten. Molekul-molekul dasar yang dilepaskan oleh eosinofil bersifat toksik, dapat merusak sel epitel saluran napas, serta dapat meningkatkan hiperresponsif saluran napas.

Resveratrol bekerja dalam menghambat faktor transkripsi NFκβ pada sel Th2. Penghambatan pada NFκβ berpengaruh pada penurunan kadar mediator inflamasi IL-5 dan eosinofil. Diharapkan dengan penurunan mediator tersebut

dapat dapat memperbaiki fungsi faal paru (VEP1%) dan gejala klinis pada penderita asma. Skema kerangka teori dapat dilihat pada gambar sebelas.



Gambar 11. Kerangka Teori

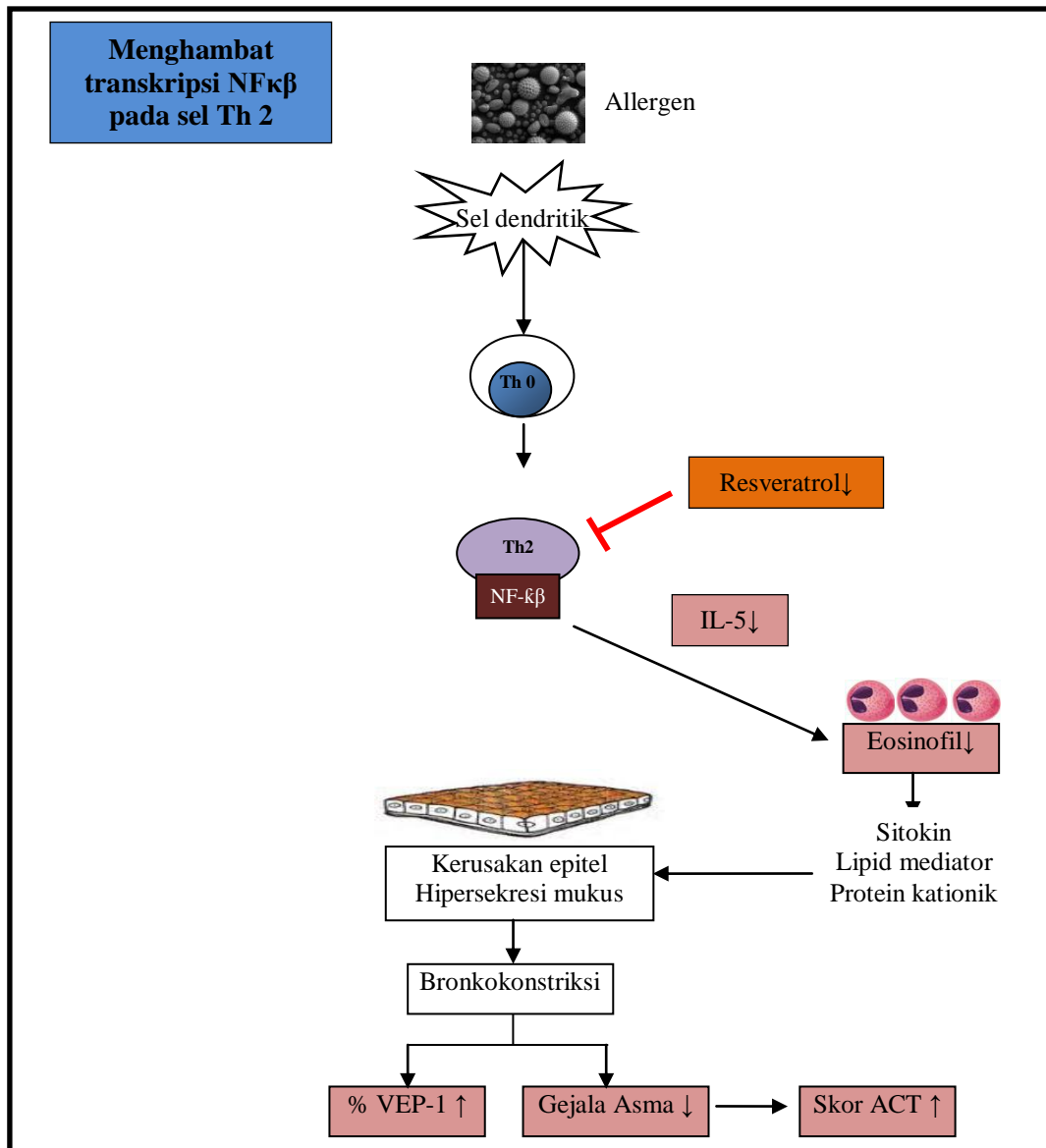
Keterangan: Th = T helper, IL = interleukin; $TGF-\beta$ = transforming growth factor betha; $LTCA$ = Leukotrien C4; IgE=immunoglobulin E; MHC = Major Histocompatibility complex; $NF\kappa\beta$ = Nucleus factor kappa beta; Treg= T regulator; % VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama.

M. KERANGKA KONSEP

Inhalasi allergen akan merangsang aktivasi sel dendritik untuk menangkap allergen tersebut. Proses inflamasi pada penderita asma terjadi pada seluruh saluran napas. T helper 2 menghasilkan IL-5 yang menyebabkan proses inflamasi dengan mempengaruhi kadar eosinofil. Peningkatan jumlah eosinofil pada proses inflamasi penderita asma berhubungan dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas. Peningkatan kadar IL-5 menyebabkan sel eosinofil meningkat. Peningkatan jumlah eosinofil dapat mengaktivasi sitokin-sitokin lipid mediator.

Kerusakan epitel dan peningkatan hipersekresi mukus dalam saluran napas mengakibatkan menurunnya diameter saluran napas sehingga terjadilah hambatan aliran udara. Hambatan saluran napas pada pasien asma dapat dibuktikan dengan pengukuran faal paru yaitu dengan menggunakan spirometri. Pasien asma jika diperiksa spirometri akan menunjukkan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1), kapasitas vital paksa (KVP), dan penurunan nilai VEP1/KVP. Bronkokonstriksi pada pasien asma juga menunjukkan adanya gejala asma. Salah satu parameter penilaian gejala asma bisa menggunakan *asthma control test* (ACT).

Resveratrol (RES, 3,5,4'-trihydroxystilbene) merupakan senyawa polifenol alami yang sebagian besar ditemukan dalam kulit buah anggur (*vitis vinera*) dan produk yang dibuat dari kulit buah anggur seperti red wine. Penelitian Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol oral dapat menekan inflamasi pada penderita asma. Resveratrol juga dapat menurunkan sitokin inflamasi Th2 seperti IL-4 dan IL-5. Resveratrol juga dapat menurunkan kadar eosinofilia dan hipersekresi mucus pada penderita asma. Resveratrol secara langsung dapat menghambat faktor transkripsi NF κ B pada sel Th 2. Penghambatan pada NF κ B akan berpengaruh pada penurunan kadar mediator inflamasi seperti IL-5 dan eosinofil. Diharapkan dengan penurunan mediator inflamasi tersebut dapat memperbaiki fungsi faal paru (VEP1%) dan gejala klinis yang dapat dinilai dengan skor ACT.



Gambar 12. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan : ACT = *asthma control test*, Th= *T helper*, IL = *Interleukin*, MHC = *Major Histocompatibility complex*, NFκβ= *Nucleus factor kappa beta*, % VEP1= volume ekspirasi paksa detik pertama; = yang diaamati; = perlakuan, ↑ = meningkatkan; ↓ = menurunkan, ✗ = menghambat.

N. HIPOTESIS

Berdasarkan uraian pada tinjauan pustaka diatas dapat ditetapkan hipotesis penelitian yaitu:

1. Pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-5 plasma penderita asma.
2. Pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah penderita asma.
3. Pemberian resveratrol berpengaruh terhadap perbaikan nilai %VEP₁ penderita asma.
4. Pemberian resveratrol berpengaruh terhadap perbaikan skor ACT penderita asma.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi experimental*, *pretest* dan *posttest design* pada subjek dengan perlakuan dan kontrol.

B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian akan dilaksanakan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2018 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

C. POPULASI PENELITIAN

Populasi target dalam penelitian ini adalah penderita asma rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2018 sampai dengan sampel terpenuhi.

D. PEMILIHAN SAMPEL

Sampel dalam penelitian ini adalah penderita asma yang berobat rutin di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2018 sampai besar sampel terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu memilih subjek penelitian yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan yang telah ditetapkan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah subjek yang diperlukan telah terpenuhi.

E. BESAR SAMPEL

Besar sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus berikut:

$$n = n_1 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

(Dahlan, 2013)

n = jumlah sampel
 P_1 = proporsi normalisasi kadar IL-5 pada penderita yang menerima resveratrol = 80%
 P_2 = proporsi normalisasi kadar IL-5 pada penderita yang menerima terapi standar = 20%
 P = $(P_1 + P_2) / 2 = 0.50$
 Q = $(1 - P) = 0.50$
 α = tingkat kemaknaan, bila $\alpha = 0.05$ maka $Z_\alpha = 1,960$
 β = kekuatan/power = 0.10 maka $Z_\beta = 1,282$

$$n = n_1 = \frac{(1,960 \sqrt{2 \times 0.50 \times 0.50} + 1,282 \sqrt{0.8 \times 0.2 + 0.2 \times 0.8})^2}{(0.8 - 0.2)^2}$$

$$n = n_1 = 13$$

Jumlah minimal sampel yang diperlukan adalah 13 tiap kelompok. Dua kelompok dikalikan 13 menjadi total 26. Toleransi jumlah sampel 10% tiap kelompok, sehingga jumlah total sampel yang diperlukan adalah 30 orang.

F. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

1. Kriteria Inklusi:

- Penderita berusia ≥ 18 tahun.
- Penderita bisa membaca dan menulis.
- Penderita asma yang telah terdiagnosis secara klinis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
- Terdapat riwayat atopi sebelumnya.
- Bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar.
- Bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan.

2. Kriteria Eksklusi:

- Penderita asma dalam eksaserbasi.
- Penderita infeksi paru dan di luar paru

- c. Menderita penyakit jantung
- d. Menderita penyakit hati akut maupun kronik
- e. Penderita mengalami gangguan ginjal akut maupun kronik.
- f. Hamil atau menyusui.
- g. Menderita *diabetes melitus*.

3. Kriteria Diskontinyu:

- a. Mengalami eksaserbasi dan mendapatkan kortikosteroid sistemik.
- b. Mengundurkan diri atau meninggal dunia.
- c. Terdapat efek samping obat setelah mengkonsumsi resveratrol selama penelitian dan diperlukan penghentian terapi resveratrol.

G. VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas

Pemberian *resveratrol* 500 mg dosis tunggal per oral.

Variabel tergantung

- a. Kadar IL-5 plasma
- b. Kadar eosinofil darah
- c. Nilai %VEP₁
- d. Skor ACT

H. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL PENELITIAN

Pasien Asma.

Definisi : Pasien Asma stabil dalam penelitian ini didefinisikan sesuai dengan Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 sebagai penyakit heterogen yang memiliki riwayat karakteristik asma yang ditandai serangan dengan gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi yang memerlukan tambahan terapi di samping terapi yang biasa diterima.

Alat ukur : gejala klinis
Cara pengukuran : anamnesis pasien asma
Satuan : orang
Skala : nominal

Resveratrol.

Definisi : Resveratrol merupakan senyawa polifenol yang ditemukan dalam kulit buah anggur. Pemberian dalam bentuk kapsul lunak warna kuning transparan
Alat ukur : buku log penelitian
Cara pengukuran : diberikan atau tidak diberikan resveratrol
Satuan : mg
Skala data : nominal

Kadar Interleukin-5 plasma

Definisi : Interleukin-5 merupakan sitokin spesifik untuk eosinofil dan bertanggung jawab terhadap differensiasi eosinofil, menstimulasi pelepasan eosinofil dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi perifer.
Alat ukur : Magnetic Lumminec Performance assay human IL-5 High Sentitive dengan nomor katalog LHSCM205
Cara pengukuran : Metode Elisa
Satuan : pg/mL
Skala data : numerik (rasio)

Kadar Eosinofil darah

Definisi : Eosinofil adalah jenis sel darah putih yang diproduksi dalam sumsum tulang dan membentuk 1 sampai 3% dari jumlah sel darah putih.
Alat ukur : Sysmex XT2000i
Cara : metode hitung jenis

Satuan : %
Skala : rasio

Nilai %VEP1 (VEP₁/prediksi)

Definisi : Volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1) adalah jumlah volume udara yang dikeluarkan secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal terhadap nilai prediksi.

Alat pengukur : spirometer

Cara pengukuran : pasien diperiksa dalam posisi duduk atau berdiri. Pasien diinstruksikan untuk memasukkan mouth piece ke dalam mulut dan menutup hidung dengan klip hidung, lalu menarik napas melalui mulut secara maksimal kemudian meniup sekuat-kuatnya dan secepat-cepatnya selama minimal 6 detik dan tidak boleh terputus. Pengukuran diulang sampai tiga kali. Hasil pemeriksaan dicetak setelah data dan kurva dapat diterima dan berhasil diulang dengan baik.

Satuan : persentase prediksi

Skala data : numerik (rasio)

Skor *Asthma Control Test* (ACT)

Definisi : Astma control test (ACT) merupakan uji skrining untuk melihat tingkat kontrol asma yang berisi lima pertanyaan dan dijawab oleh pasien.

Alat ukur : kuesioner

Cara : Asthma control test terdiri dari 5 pertanyaan yang ditanyakan pada pasien asma, meliputi 4 pertanyaan tentang gejala dan penggunaan pelega, serta 1 pertanyaan tentang penilaian pasien terhadap tingkat

kontrol asma yang dimilikinya sesuai tabel asthma control test. kemudian nilai dijumlahkan.

Satuan : Nilai 0-25
Skala : nominal

I. INSTRUMEN PENELITIAN

Alat dan bahan penelitian terdiri dari:

1. Tablet *Resveratrol* 500 mg
2. Kadar IL-5 plasma diukur menggunakan metode ELISA yang dilakukan di laboratorium PRODIA Surakarta. Pemeriksaan menggunakan *Magnetic Luminec Performance assay human IL-5 High Sensitive* dengan nomor katalog LHSCM205.
3. Pengukuran Kadar eosinofil darah menggunakan metode hitung jenis di laboratorium PRODIA Surakarta. Pemeriksaan menggunakan alat *Sysmex XT2000i*.
4. Spirometer *Chestgraph HI-105 Class II Type B* dengan *mouthpiece* dan klip hidung menggunakan lembar tabel acuan *pneumomobile project* Indonesia
5. Nebulizer jet *Onemed*
6. Alat penimbang berat badan dengan pengukur tinggi badan
7. Tabung *vacutainer*
8. Kuesioner *Asthma control test (ACT)*
9. Lembar penjelasan penelitian kepada pasien.
10. *Informed consent*
11. Lembar data pasien

J. PROSEDUR PENGUMPULAN DATA

1. Pasien yang datang ke RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah terdiagnosis Asma, menerima pengobatan rutin sesuai standar, termasuk dalam kriteria inklusi dan bersedia sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian.

2. Subjek penelitian yang bersedia ikut dalam penelitian diminta untuk menandatangani lembar persetujuan atau *informed consent*.
3. Subjek penelitian diberikan edukasi untuk dicatat data awal yang diperoleh dari anamnesis berupa identitas, nomor telepon, pendidikan, riwayat atopik, riwayat pengobatan, diukur berat badan, tinggi badan, keluhan yang dirasakan saat ini, pengobatan Asma yang digunakan saat ini, kepatuhan menggunakan obat dan lain-lain sesuai dengan formulir yang tersedia.
4. Pengambilan sampel darah vena untuk mengukur kadar IL-5 dan Eosinofil sebagai data *pretest*.
5. Pengukuran nilai %VEP₁ menggunakan spirometer untuk data *pretest*.
6. Penilaian gejala klinis menggunakan kuesioner ACT untuk data *pretest*.
7. Subjek penelitian dibagi dua kelompok secara *purposive sampling* dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan yang diberikan *resveratrol* 500 mg 1 kapsul sehari pagi setelah makan dan sebagai kelompok kontrol dengan terapi standar sesuai pedoman selama 28 hari.
8. Evaluasi efek samping obat dilakukan melalui telepon dan pada saat pasien kontrol
9. Pasien di edukasi untuk kontrol kembali ke RSUD Dr, Moewardi setelah 28 hari mendapat perlakuan terapi dan dilakukan pemeriksaan *post test* kadar IL-5, Eosinofil, % VEP₁ dan ACT skor di hari ke 29.
10. Respons terapi *resveratrol* diukur berdasarkan penurunan kadar IL-5 dalam plasma, eosinofil darah, peningkatan %VEP₁, dan peningkatan ACT skor.

K. TEKNIK PENGUMPULAN DATA

Kadar Interleukin-5

Pemeriksaan kadar IL-5 plasma dengan pengambilan darah sebanyak 5mL kemudian dicampurkan dengan EDTA. Darah kemudian disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit kemudian segera diperiksa. Prosedur pemeriksaan adalah :



- a. Ditambahkan 100 μ L reagen pada tiap lubang pemeriksaan atau *well*.
- b. Kemudian ditambahkan 100 μ L standar, *control* atau sampel dan campurkan
- c. Ditutup dan diinkubasi selama dua jam dalam suhu ruangan
- d. Plasma diaspirasi dan diulangi sebanyak 3 kali
- e. Kemudian ditambahkan 100 μ L larutan conjugate IL-5 pada plasma
- f. Dilakukan Inkubasi selama dua jam kemudian proses aspirasi diulang
- g. Ditambahkan 100 μ L substrat solusio dan kemudian diinkubasi selama 30 menit dalam suhu ruangan
- h. Ditambahkan 50 μ L stop solusio pada tiap lubang pemeriksaan atau *well*
- i. Diamati perubahan warna tiap cekungan yang seharusnya berubah dari biru ke kuning
- j. Kemudian hasil dibacakan secara manual melalui *micoplate reader*
- k. Pemeriksaan dengan metode ELISA yang dilakukan di laboratorium PRODIA Surakarta menggunakan *Magnetic Lumminex Performance assay human IL-5 High Sensitive* dengan nomor katalog LHSCM205.

Kadar Eosinofil darah

Pemeriksaan hitung jenis eosinofil dilakukan dengan cara pengambilan darah sebanyak 3 mL kemudian dicampurkan dengan EDTA. Prosedur pemeriksaannya adalah sebagai berikut :

- a. Darah di homogenisasi pada tabung EDTA agar tercampur dengan rata
- b. Menggunakan alat *Sysmex XT2000i* untuk kualiti control
- c. Tabung darah ditaruh dibawah jarum penghisap pada alat *Sysmex XT2000i*
- d. Kemudian ditunggu selama dua menit untuk proses pembacaan
- e. Hasil hitung jenis eosinofil akan keluar dalam satuan persen (%)

Nilai %VEP₁

Pengukuran %VEP₁ menggunakan alat spirometer *Chestgraph HI-105 Class II Type B* yang telah dikalibrasi. Subjek penelitian dijelaskan tentang tujuan dan tata cara pemeriksaan spirometri. Digunakan tabel nilai standar faal paru *pneumomobile project* Indonesia. Posisi subjek tegak boleh duduk atau berdiri dan

menggunakan *mouth piece* sekali pakai di mulut kemudian menarik napas melalui mulut semaksimal mungkin kemudian meniup secepatnya dan dengan kuat. Napas dikeluarkan tidak boleh putus-putus, minimal selama enam detik. Subjek diukur dan diulang sampai tiga kali untuk memperoleh hasil data dan pola kurva yang dapat diterima kemudian hasil dapat cetak. Persiapan penderita antara lain penderita disarankan tidak makan terlalu kenyang sebelum pemeriksaan, subjek disarankan berpakaian tidak terlalu ketat dan subjek menggunakan bronkodilator terakhir minimal 8 jam sebelum pemeriksaan dilakukan.

Skor ACT

Gejala klinis pada penderita asma dinilai dengan kuesioner ACT. *Asthma control test* (ACT) merupakan alat pengukur tingkat kontrol numerik atau *numerical asthma control tools*. Pertanyaan ACT diisi sendiri oleh subjek dengan atau tanpa bantuan dari peneliti. Kuesioner ACT terdiri dari 5 item pertanyaan yang sudah divalidasi. Penilaian tingkat control asma menggunakan metode kuisiener yaitu. *Asthma control test* terdiri dari 5 pertanyaan meliputi 4 pertanyaan tentang gejala dan penggunaan pelega, serta 1 pertanyaan tentang penilaian pasien terhadap tingkat kontrol asma yang dimilikinya. Skor penilaian ACT berkisar antara 5-25. Skor 20-25 dikategorikan sebagai asma terkontrol baik, skor 16-20 dikategorikan sebagai asma terkontrol sebagian, dan skor 5-15 dikategorikan sebagai asma tidak terkontrol.

L. ETIKA PENELITIAN

Peneliti mengajukan persetujuan penelitian ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum melakukan penelitian dengan melengkapi persyaratan yang ditentukan. Setiap subjek penelitian diberikan penjelasan yang benar dan jelas tentang tujuan serta manfaat penelitian. Sebelum dilakukan prosedur penelitian diharapkan subjek sudah mengerti dan setuju mengikuti penelitian maka subjek diminta menandatangani lembar persetujuan.

M. ANALISIS DATA

Analisis data ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian *resveratrol* sebagai antiinflamasi pada pasien asma. Analisis data untuk menilai pengaruh pemberian *resveratrol* sebagai antiinflamasi melalui penilaian kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, % VEP1, dan skor ACT pada penderita asma. Analisis data dengan memakai SPSS 21 untuk menguji perbedaan hasil pada subjek dengan perlakuan dan subjek kontrol.

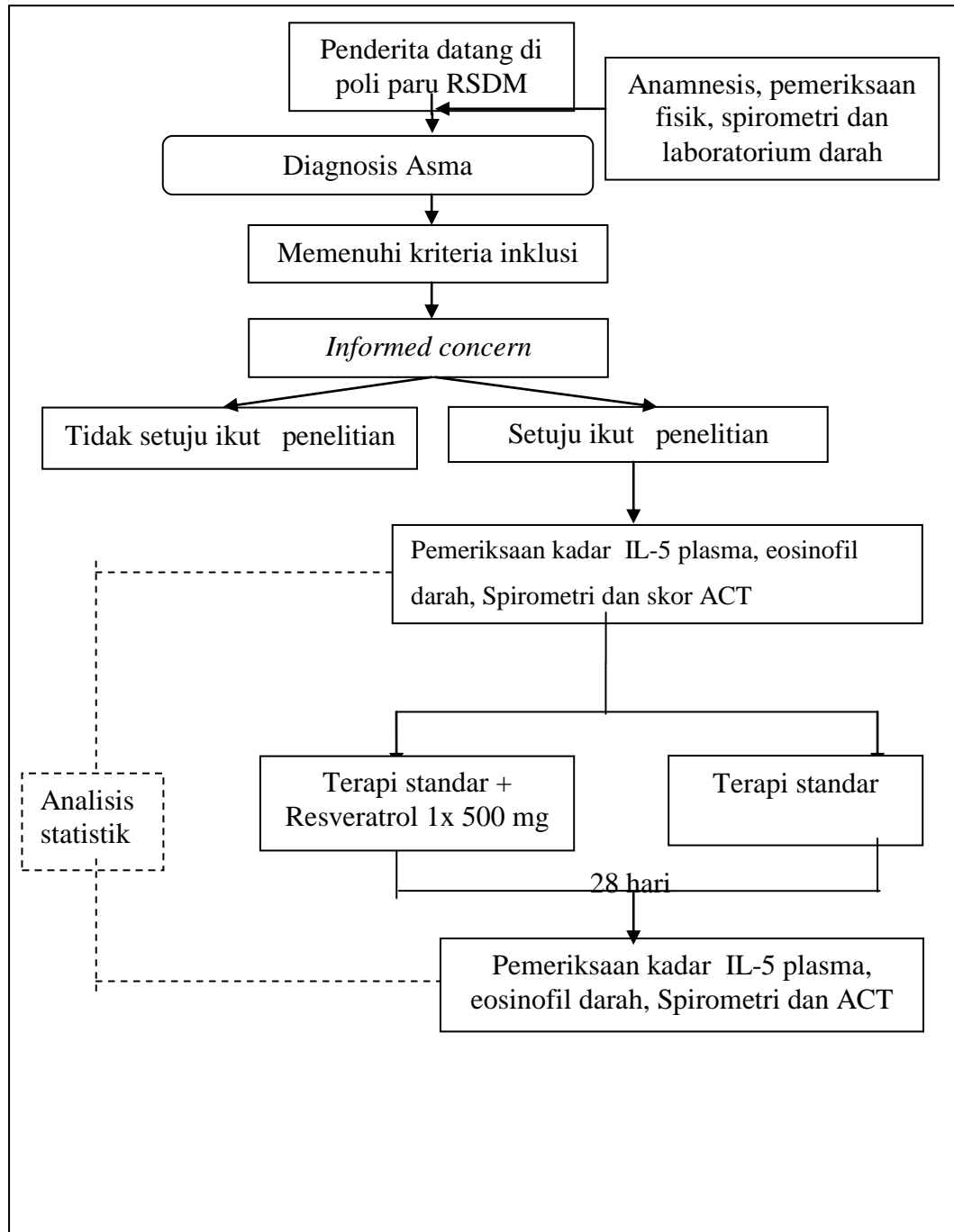
Uji beda

Uji beda adalah teknik uji statistik untuk melihat perbedaan antara dua sampel yaitu sampel perlakuan dibanding dengan kontrol. Penelitian ini menggunakan sampel berpasangan sehingga data penelitian diuji menggunakan uji parametrik atau *paired t test* bila distribusi data normal. Apabila distribusi data tidak normal digunakan uji non parametrik untuk kelompok tidak berpasangan dengan uji *Mann Whitney*.

Batas kemaknaan:

- nilai $p > 0,05$: tidak bermakna.
- nilai $p \leq 0,05$: bermakna.
- nilai $p < 0,01$: sangat bermakna.

N. ALUR PENELITIAN



Gambar 13. Konsep alur penelitian tentang pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-5 dan eosinofil plasma dan score ACT

Keterangan: → : alur penelitian, ----- : area analisis statistik



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

Penelitian eksperimental dilakukan pada penderita Asma stabil rawat jalan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Sampel sebanyak 30 orang diambil dan dibagi ke dalam dua kelompok yaitu 15 orang kelompok perlakuan (diberi resveratrol dengan dosis 1x500 mg/hari) dan 15 orang kelompok control. Data nilai VEP1%, jumlah eosinofil darah, kadar IL-5 plasma serta skor ACT diukur sebelum dan setelah pemberian perlakuan (diberi resveratrol dengan dosis 1x500 mg/ hari) selama 28 hari disertai evaluasi keluhan efek samping obat.

Metode penelitian yang dilakukan menggunakan uji klinis quasi eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, pemilihan subjek dilakukan berdasarkan kriteria inklusi sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi dan dilakukan pendataan untuk mendapatkan karakteristik demografi subjek penelitian.

Karakteristik data subjek dilakukan uji homogenitas antara kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan. Subjek penelitian dengan karakteristik berupa variabel kualitatif dengan skala kategorik (nominal/ordinal) menggunakan uji *pearson chi square* atau uji *Fisher's Exact Test* bila tidak memenuhi kriteria *chi square*. Karakteristik berupa variabel kuantitatif dengan skala numerik, uji normalitasnya menggunakan *shapiro wilk*.

Apabila distribusi data normal, uji beda 2 mean sampel subjek menggunakan analisis statistik parametrik uji *t test*. Apabila distribusi data yang tidak normal maka uji beda menggunakan analisis non parametrik *Mann-Whitney*. Terdapat empat parameter hasil eksperimen yang diukur sebelum dan sesudah pemberian perlakuan yaitu kadar interleukin 5 (IL-5) plasma, kadar eosinofil darah, nilai %VEP1, dan skor ACT.

1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan selain melakukan pengamatan terhadap empat parameter utama yaitu kadar IL-5 Plasma, Eosinofil darah, VEP1 % dan skor ACT juga dilakukan pengamatan terhadap beberapa karakteristik. Hasil pengamatan terhadap empat parameter utama tersebut dapat dilihat pada tabel 3. Karakteristik penelitian berupa variabel kuantitatif dengan skala numerik, uji normalitasnya menggunakan shapiro wilk. Homogenitas karakteristik subjek penelitian merupakan salah satu syarat agar tidak terjadi kerancuan hasil eksperimen. Karakteristik-karakteristik tersebut meliputi umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status gizi (IMT), berat derajat asma, dan derajat obstruksi. Variabel numerik (usia dan IMT) berdistribusi normal sehingga diuji beda dengan *independent samples t test*. Jenis kelamin dan pekerjaan berskala nominal sehingga diuji beda dengan *chi square test*. Pendidikan, berat asma, dan derajat obstruksi, berskala ordinal sehingga diuji beda dengan *mann-whitney test*. Deskripsi karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 3. Hasil Pengamatan Terhadap Kadar Il-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai % VEP1, dan Skor ACT

Variabel	Kel. Perlakuan		Kel. Kontrol	
	Pre	Post	Pre	Post
IL-5 Plasma(pg/mL)	0,24 ± 0,32	0,22 ± 0,22	0,12 ± 0,12	0,31 ± 0,35
Eosinofil (%)	4,27 ± 3,43	2,41 ± 1,92	3,10 ± 3,86	4,86 ± 5,22
%VEP1(%)	62,99 ± 29,63	62,49 ± 31,34	57,43 ± 25,70	57,63 ± 22,81
Skor ACT	16,80 ± 1,08	21,60 ± 2,03	17,13 ± 1,41	17,40 ± 1,92

Keterangan: Semua variabel dideskripsikan dengan mean ± SD.

Tabel 4. Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Kel. Perlakuan (n = 15)	Kel. Kontrol (n = 15)	p
Usia (tahun), mean \pm SD	60,60 \pm 13,20	67,53 \pm 6,72	0,084
Jenis Kelamin , n (%)			
Laki-laki	6 (40,0)	6 (40,0)	1,000
Perempuan	9 (60,0)	9 (60,0)	
Pendidikan , n (%)			
SD	4 (26,7)	2 (13,3)	0,471
SMP	3 (20,0)	3 (20,0)	
SMA	3 (20,0)	5 (33,3)	
D3	2 (13,3)	1 (6,7)	
S1	3 (20,0)	3 (20,0)	
S2	0 (0,0)	1 (6,7)	
Pekerjaan , n (%)			
Pensiunan	3 (20,0)	7 (46,7)	0,329
Ibu Rumah Tangga	4 (26,7)	5 (33,3)	
Guru	2 (13,3)	1 (6,7)	
PNS	1 (6,7)	1 (6,7)	
Swasta	2 (13,3)	0 (0,0)	
Tani	2 (13,3)	0 (0,0)	
Buruh	1 (6,7)	0 (0,0)	
Pedagang	0 (0,0)	1 (6,7)	
IMT (kg/m ²), mean \pm SD	25,32 \pm 5,18	27,14 \pm 5,70	0,366
Derajat Berat Asma , n (%)			
Persisten Ringan	7 (46,7)	4 (26,7)	0,264
Persisten Sedang	8 (53,3)	11 (73,3)	
Derajat Obstruksi , n (%)			
Ringan	7 (46,7)	5 (33,3)	0,464
Sedang	8 (53,3)	10 (66,7)	

Keterangan:SD= Sekolah Dasar, SMP= Sekolah Menengah Pertama, Sma= Sekolah Menengah Atas, D3= Diploma, S1/S2= Sarjana, PNS= Pegawai Negeri Sipil, IMT= Indeks Masa Tubuh.

Berdasarkan tabel 4 dapat dilihat bahwa semua karakteristik memperlihatkan homogenitas antara kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Memang ada perbedaan yang cukup jelas pada beberapa karakteristik antara lain usia yang relatif lebih muda dan asma yang lebih ringan pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol. Meskipun begitu secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok pada tiap-tiap karakteristik tersebut ($p > 0,05$). Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa karakteristik-karakteristik tersebut tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

1.1 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia

Rerata usia kelompok kontrol $67,53 \pm 6,72$ tahun dan kelompok perlakuan $60,60 \pm 13,20$. Variabel bersifat kuantitatif dengan skala numerik dan diuji normalitas dengan shapiro wilks dan hasil pengujian berdistribusi normal sehingga uji homogenitasnya menggunakan uji beda dengan *independent samples t test* dengan hasil menunjukkan nilai probabilitas $p > 0,05$ ($p = 0,084$) menunjukkan tidak ada perbedaan umur yang signifikan diantara dua kelompok subjek penelitian. Karakteristik sebaran umur subjek penelitian dalam kondisi homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian.

1.2 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin

Subjek penelitian berjumlah 30 orang penderita asma yang terdiri dari 12 orang laki-laki dan 18 orang perempuan. Kelompok kontrol terdiri dari 15 subjek yang terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari 15 subjek terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin pada kedua kelompok kontrol dan perlakuan dengan nilai $p = 1,000$.

1.3 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pendidikan

Pendidikan pada kelompok kontrol maupun perlakuan terdiri atas tingkatan SD,SMP, SMA, D3, S1,S2. Kelompok kontrol SD berjumlah 2 orang(13,3 %), SMP berjumlah 3 orang (20%), SMA 5 orang (33,3 %), D3 ada 1 orang (6,7 %), S1 ada 3 orang(20%) dan S2 terdapat 1 orang(6,7%). Kelompok perlakuan terdapat 4 orang (26,7%) SD, SMP 3 orang (20%), SMA 3 orang (20%), D3 ada 2 orang (13,3%), dan S1 3 orang (20%). Tingkat pendidikan berskala ordinal sehingga diuji beda dengan *mann-whitney test* didapatkan nilai $p=0,471$ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan diantara kelompok kontrol dan perlakuan. Sebaran tingkat pendidikan pada subjek penelitian telah homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian.

1.4 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pekerjaan

Pada kelompok perlakuan terdapat 3 orang (20%) pensiunan, ibu rumah tangga 4 orang (26,7%), guru 2 orang (13,3%), PNS 1 orang(6,7%), Swasta 2 orang (13,3%), tani 2 orang (13,3%) dan buruh 1 oang (6,7 %). Kelompok kontrol terdapat 7 orang (20%) pensiunan, ibu rumah tangga 5 orang (26,7%), guru 1 orang (13,3%), PNS 1 orang(6,7%),dan pedagang 1 orang (6,7%). Tidak ada perbedaan yang signifikan pada kedua subjek penelitian dengan nilai $p=0,329$ sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian.

1.5 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan derajat berat asma

Derajat berat asma pada subjek penelitian kontrol terdiri dari persisten ringan 4 orang (26,7%) dan persisten sedang 11 orang (73,3%). Kelompok perlakuan terdapat derajat berat asma persisten ringan 7 orang (46,7%) dan persisten sedang 8 orang (53,3%). Tidak terdapat hasil yang signifikan dengan nilai $p=0,264$, sehingga tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

1.6 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan derajat obstruksi

Derajat obstruksi berskala ordinal sehingga diuji beda dengan *mann-whitney test*. Derajat obstruksi pada kelompok kontrol terdiri dari obstruksi ringan ada 5 orang (33,3%) dan obstruksi sedang ada 10 orang(66,7%). Derajat obstruksi pada kelompok perlakuan terdiri dari obstruksi ringan ada 7 orang (46,7%) dan obstruksi sedang ada 8 orang(53,3%). Nilai $p=0,464$ tidak ada perbedaan signifikan pada derajat berat asma.

2. Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap kadar IL-5 Plasma

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-5 plasma diketahui berdasarkan perbandingan perubahan kadar IL-5 plasma pre dan post antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Statistik analisis ini dilakukan dengan uji beda dari selisih antara kadar IL-5 plasma awal dan akhir (post – pre) antara kedua kelompok. Hasil perbandingan perubahan kadar IL-5 plasma antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5. Perbandingan Perubahan Kadar IL-5 Plasma antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar IL-5 Plasma(pg/mL)			
	Pre	Post	p	Δ (post – pre)
Kontrol	0,12 \pm 0,12	0,31 \pm 0,35	0,005 ^a	0,19 \pm 0,27
Perlakuan	0,24 \pm 0,32	0,22 \pm 0,22	0,812 ^a	-0,02 \pm 0,28
P	0,361 ^b	0,540 ^b		0,067 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Berdasarkan tabel 5 diketahui terjadi penurunan kadar IL-5 plasma pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar IL-5 plasma pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok

perlakuan mengalami penurunan dari $0,24 \pm 0,32$ pg/mL menjadi $0,22 \pm 0,22$ pg/mL. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,812$; $p > 0,05$). Rata-rata kadar IL-5 plasma pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $0,12 \pm 0,12$ pg/mL menjadi $0,31 \pm 0,35$ pg/mL. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,005$; $p < 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-5 plasma dengan rata-rata sebesar $0,02 \pm 0,28$ pg/mL. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 0,27$ pg/mL. Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan namun secara statistik perbedaan perubahan tersebut tidak signifikan ($p = 0,067$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-5 plasma pada penderita asma. Penurunan kadar IL-5 tidak dapat sebagai acuan untuk mengendalikan proses inflamasi pada pasien asma dengan diberikannya resveratrol.

3. Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap Perubahan Kadar Eosinofil Darah

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap perubahan kadar eosinofil darah diketahui berdasarkan perbandingan perubahan kadar eosinofil darah antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Secara statistik analisis ini dilakukan dengan uji beda selisih kadar eosinofil darah awal dan akhir (post – pre) antara kedua kelompok. Hasil perbandingan perubahan kadar eosinofil darah antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6 Perbandingan Perubahan Kadar Eosinofil Darah antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar Eosinofil Darah(%)			
	Pre	Post	p	Δ (post – pre)
Kontrol	3,10 \pm 3,86	4,86 \pm 5,22	0,003 ^a	1,76 \pm 2,01
Perlakuan	4,27 \pm 3,43	2,41 \pm 1,92	0,001 ^a	-1,85 \pm 2,31
p	0,184 ^b	0,205 ^b		< 0,001 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Berdasarkan tabel 6 diketahui bahwa secara klinis (deskriptif) terjadi penurunan kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari 4,27 \pm 3,43 % menjadi 2,41 \pm 1,92 %. Secara statistik penurunan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,001$; $p < 0,05$). Sebaliknya rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari 3,10 \pm 3,86 % menjadi 4,86 \pm 5,22 %. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,003$; $p < 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar eosinofil darah dengan rata-rata sebesar 1,85 \pm 2,31 %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar 1,76 \pm 2,01 %. Secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah pada penderita asma. Penurunan kadar eosinofil dapat dikendalikan oleh penurunan dari IL-5.

4. Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap Perubahan Nilai %VEP1

Ada tidaknya pengaruh pemberian resveratrol terhadap perubahan nilai %VEP1 diketahui berdasarkan perbandingan perubahan nilai %VEP1 antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Secara statistik analisis ini dilakukan dengan uji beda selisih nilai %VEP1 awal dan akhir (post – pre) antara kedua kelompok. Hasil perbandingan perubahan nilai %VEP1 antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 7. Perbandingan Perubahan Nilai %VEP1 antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Nilai %VEP1 (%)			
	Pre	Post	P	Δ (post–pre)
Kontrol	57,43 \pm 25,70	57,63 \pm 22,81	0,933 ^a	0,19 \pm 8,79
Perlakuan	62,99 \pm 29,63	62,49 \pm 31,34	0,840 ^a	-0,50 \pm 9,39
p	0,588 ^b	0,631 ^b		0,836 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Berdasarkan tabel 7 diketahui bahwa secara klinis (deskriptif) terjadi penurunan %VEP1 pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari 62,99 \pm 29,63 % menjadi 62,49 \pm 31,34 %. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,840$; $p > 0,05$). Sebaliknya rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari 57,43 \pm 25,70 % menjadi 57,63 \pm 22,81 %. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini juga dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,933$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan %VEP1 dengan rata-rata sebesar $0,50 \pm 9,39$ %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 8,79$ %. Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan (satu menurun, satu meningkat) namun secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,836$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh terhadap peningkatan nilai %VEP1 pada penderita asma.

5. Hasil penelitian skor ACT

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap perubahan skor ACT diketahui berdasarkan perbandingan perubahan skor ACT antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Secara statistik analisis ini dilakukan dengan uji beda selisih skor ACT awal dan akhir (post – pre) antara kedua kelompok. Hasil perbandingan perubahan skor ACT antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 8. Perbandingan Perubahan Skor ACT antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Skor ACT			
	Pre	Post	p	Δ (post – pre)
Kontrol	$17,13 \pm 1,41$	$17,40 \pm 1,92$	$0,565^a$	$0,27 \pm 1,75$
Perlakuan	$16,80 \pm 1,08$	$21,60 \pm 2,03$	$< 0,001^a$	$4,80 \pm 2,14$
p	$0,533^b$	$< 0,001^b$		$< 0,001^c$

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Berdasarkan tabel 8 diketahui bahwa secara klinis (deskriptif) terjadi peningkatan skor ACT pada kedua kelompok baik perlakuan maupun kontrol. Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi resveratrol

pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari $16,80 \pm 1,08$ menjadi $21,60 \pm 2,03$. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol juga mengalami peningkatan dari $17,13 \pm 1,41$ menjadi $17,40 \pm 1,92$. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,565$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan skor ACT dengan rata-rata sebesar $4,80 \pm 2,14$. Pada kelompok kontrol juga terjadi peningkatan namun dengan rata-rata yang lebih kecil yaitu sebesar $0,27 \pm 1,75$. Secara statistik perbedaan besarnya peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap peningkatan skor ACT pada penderita asma.

B. PEMBAHASAN

Asma sebagai penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas yang ditandai dengan gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi.³ Serangan Asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, iritan, yang dapat menginduksi respons inflamasi. Asma alergi merupakan fenotip yang sering timbul pada anak dengan riwayat atau tanpa riwayat keluarga dengan atopi seperti dermatitis, rhinitis alergi atau vasomotor, serta alergi makanan atau obat. Pada pemeriksaan induksi sputum menunjukkan adanya proses inflamasi saluran napas eosinofilik pada pasien dengan asma alergi.³ Asma alergi adalah salah satu penyakit inflamasi kronik dengan karakteristik episode berulang dari sesak napas yang disertai mengi dimana terjadi respon inflamasi dengan perantara *T helper 2* (Th2) pada saluran napas.^{36,37}

Prinsip serta tujuan tatalaksana asma jangka panjang adalah untuk tercapainya asma terkontrol, mencegah serangan asma serta mengurangi efek samping obat.³ Pada penilaian asma yang masih saja mengalami eksaserbasi atau tidak terkontrol meskipun sudah diberikan tatalaksana obat pengontrol dengan dosis tinggi dapat diberikan terapi tambahan untuk mengurangi inflamasi saluran napas pada pasien asma alergi.^{1,3,9} Saat ini berbagai penelitian untuk terapi tambahan asma banyak dilakukan khususnya pada bahan-bahan herbal atau tanaman. Hal ini dikarenakan tumbuhan melepaskan salah satu senyawa bioaktif berupa fitoaleksin yang dapat berperan sebagai anti inflamasi, antioksidan, kardioprotektif dan neuroprotektif.⁵. Resveratrol sebagai antiinflamasi pada asma alergi dapat menurunkan respon inflamasi yaitu dapat menurunkan eosinofil sehingga dapat menurunkan gejala asma.

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Rerata usia kelompok kontrol $67,53 \pm 6,72$ tahun dan kelompok perlakuan $60,60 \pm 13,20$. Sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Natalie D tahun 2013 rerata usia pasien eosinofilik lebih muda dibandingkan rerata usia pasien asma netrofilik. Karakteristik sebaran umur subjek penelitian dalam kondisi homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian.

Subjek penelitian berjumlah 30 orang penderita asma alergi yang terdiri dari 12 orang laki-laki dan 18 orang perempuan. Kelompok kontrol terdiri dari 15 subjek yang terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari 15 subjek terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Menunjukkan jumlah penderita asma lebih banyak perempuan dibandingkan laki-laki. The American lung association asthma clinical research centre tahun 2007 menyatakan bahwa penderita asma perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Kejadian asma lebih banyak dan sering terjadi pada perempuan mungkin disebabkan karena pubertas yang

disebabkan oleh diameter saluran napas lebih kecil serta berhubungan dengan hormon estrogen.

Tingkat pendidikan pada subjek penelitian baik dari subjek kontrol dan perlakuan, terbanyak adalah SMA (33,3%). Sebaran tingkat pendidikan pada subjek penelitian telah homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian. Pekerjaan pada subjek penelitian terbanyak adalah pensiunan 7 orang (46,7%). Pendidikan serta pekerjaan merupakan status sosioekonomi sangat berperan pada insiden asma. Tingkat pendidikan serta ekonomi yang rendah akan memiliki resiko gejala asma yang lebih berat ini dikaitkan dengan pajanan alergen dan asap rokok, lingkungan sekitar serta pajanan di tempat kerja.³⁸

Status gizi pada subjek penelitian di hitung berdasarkan nilai IMT pada kelompok perlakuan sebesar $25,32 \pm 5,18$ dan pada kelompok kontrol $27,14 \pm 5,70$ dengan nilai $p=0,366(p>0,05)$ menunjukkan data berdistribusi normal. Hasil penelitian Taylor dkk pada tahun 2008 kondisi obesitas akan sangat mempengaruhi derajat asma persisten berat,

2. Pengaruh Resveratrol terhadap Interleukin-5

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-5 plasma dengan rata-rata sebesar $0,02 \pm 0,28$ pg/mL. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 0,27$ pg/mL. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,067$) dengan kata lain pemberian resveratrol tidak memberikan pengaruh pada penurunan IL-5.

Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan antara subjek perlakuan dan kontrol, namun secara statistik perbedaan perubahan tersebut belum dapat dinyatakan signifikan ($p = 0,067$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol kurang berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-5 plasma pada penderita asma.

Secara metodologi dapat diinterpretasikan sebagai temuan, namun secara klinis hal tersebut mengindikasikan kemungkinan memang ada

pengaruh resveratrol dalam menurunkan kadar IL-5 plasma. Berbagai faktor mungkin menyebabkan hasil pengujian yang tidak signifikan seperti usia, status gizi, dan berat asma. Hasil analisis awal menunjukkan homogenitas pada semua karakteristik namun angka-angka deskriptif hasil observasi tetap memperlihatkan adanya perbedaan yang cukup jelas antara kedua kelompok eksperimen khususnya pada ketiga karakteristik tersebut. Rata-rata usia yang lebih muda, status gizi yang lebih baik (normal), dan prevalensi asma persisten ringan yang lebih tinggi, menunjukkan kondisi pasien subyek kelompok perlakuan yang lebih baik dibandingkan subyek kelompok kontrol.

Kondisi yang lebih baik dapat mencakup inflamasi yang lebih ringan sehingga kadar IL-5 plasma awal sudah sangat rendah. Hal ini dapat menyebabkan tidak terdeteksinya penurunan IL-5 pada subyek yang diberi resveratrol, sekalipun sebenarnya penurunan itu ada. Pada kelompok perlakuan kadar IL-5 menurun namun tidak signifikan sedangkan pada kelompok kontrol meningkat. Disini tampak bahwa resveratrol memiliki daya pengendalian pada produksi IL-5 walaupun hasilnya secara metodologi tidak signifikan.

Resveratrol juga berperan sebagai antiinflamasi pada PPOK selain pada asma seperti ditunjukkan oleh Culpitt dkk tahun 2001 menunjukkan resveratrol dapat menghambat pelepasan IL-8 pada pasien perokok dan penderita PPOK sekitar 88% dan 94%. Penelitian Evata putri ikromi pada tahun 2016 juga menunjukkan bahwa resveratrol dapat menurunkan kadar IL-8 plasma pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

Resveratrol memiliki daya pengendalian pada produksi IL-5 pada pasien asma walaupun hasilnya secara metodologi tidak signifikan. Hasil ini dimungkinkan juga karena proses inflamasi tidak hanya melalui jalur IL-5 saja untuk mengendalikannya, tapi bisa dilihat pada konsep teori bahwa Th-2 bisa mempengaruhi pelepasan sitokin-sitokin inflamasi lain selain IL-5 yaitu IL-13, IL-9 dan IL-8 dengan jalur yang berbeda dari

jalur eosinofilik. Sehingga masih diperlukan penelitian yang lebih komprehensif selanjutnya.

Pengaruh Resveratrol terhadap Eosinofil

Rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $4,27 \pm 3,43$ % menjadi $2,41 \pm 1,92$ %. Secara statistik penurunan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,001$; $p < 0,05$). Sebaliknya rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $3,10 \pm 3,86$ % menjadi $4,86 \pm 5,22$ %. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,003$; $p < 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar eosinofil darah dengan rata-rata sebesar $1,85 \pm 2,31$ %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $1,76 \pm 2,01$ %. Secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah pada penderita asma.

Penurunan kadar IL-5 diikuti penurunan kadar eosinofil yang signifikan pada kelompok perlakuan. Sebaliknya pada kelompok kontrol kadar eosinofil malah meningkat bermakna. Disini menunjukkan atau mendukung hasil penelitian sebelumnya bahwa resveratrol memiliki daya serta kemampuan kuat dalam menghambat proses inflamasi yaitu menurunkan kadar eosinofil sehingga dapat mengendalikan proses inflamasi melalui jalur eosinofilik.

Pemberian resveratrol dapat menekan inflamasi pada penderita asma dengan cara menghambat faktor transkripsi NF κ B pada sel Th2. Penghambatan pada NF κ B selanjutnya akan berpengaruh pada penurunan kadar mediator inflamasi yaitu IL-5 dan eosinofil. Kadar eosinofil darah terbukti menurun signifikan pada subyek kelompok perlakuan dan meningkat signifikan pada subyek kelompok kontrol. Terdapat perbedaan

perubahan eosinofil yang signifikan antara kedua kelompok, membuktikan adanya pengaruh pemberian resveratrol dalam menurunkan kadar eosinofil darah. Pada kelompok kontrol mengalami peningkatan eosinofil signifikan bisa dikarenakan kemungkinan tingkat kontrol asma pasien kontrol lebih baik dibandingkan pasien perlakuan. Sehingga kadar eosinofil ini hasilnya tidak menurun pada pasien kontrol. Temuan ini konsisten dengan hasil studi Lee dkk dan Royce dkk.^{5,26}

3. Pengaruh Resveratrol terhadap % VEP1

Terjadi penurunan %VEP1 pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $62,99 \pm 29,63$ % menjadi $62,49 \pm 31,34$ %. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,840$; $p > 0,05$). Sebaliknya rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $57,43 \pm 25,70$ % menjadi $57,63 \pm 22,81$ %. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini juga dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,933$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan %VEP1 dengan rata-rata sebesar $0,50 \pm 9,39$ %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 8,79$ %. Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan (satu menurun, satu meningkat) namun secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,836$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh terhadap peningkatan nilai %VEP1 pada penderita asma.

Pengujian terhadap salah satu nilai spirometri yaitu %VEP1 tidak menunjukkan adanya perubahan yang signifikan. Bahkan apabila dilihat nilai observasinya, dapat dikatakan bahwa perubahan pada angka %VEP1 dapat dianggap tidak ada, mengingat rata-rata penurunan (pada subyek kelompok perlakuan) dan peningkatan (pada subyek kelompok kontrol)

yang terjadi masih di bawah 1%. Inflamasi pada penderita asma dapat menyebabkan terjadinya kerusakan epitel dan peningkatan hipersekresi mukus dalam saluran napas. Hal ini dapat mengakibatkan menurunnya diameter saluran napas sehingga terjadilah hambatan aliran udara yang dapat dibuktikan dengan pengukuran faal paru. Oleh karena itu apabila kadar eosinofil menurun maka akan menyebabkan perbaikan faal paru. Kenyataannya tidak ditemukan adanya perbaikan faal paru (%VEP1) yang signifikan dengan adanya pemberian resveratrol (yang secara signifikan dapat menurunkan eosinofil). Tidak ditemukannya perubahan faal paru dapat disebabkan karena waktu eksperimen yang hanya 28 hari, jauh lebih singkat dibandingkan rentang pengamatan standar faal paru yang minimal dilakukan setiap 3 bulan. Di samping itu subyek eksperimen merupakan penderita asma stabil dengan keadaan faal paru yang tidak terlalu buruk (derajat obstruksi terburuk adalah sedang), menyebabkan perbaikan faal paru (sekali pun itu terjadi) kurang begitu berarti.

Pada pengukuran % VEP1 menunjukkan efek penurunan inflamasi eosinofilik tidak tercermin terbukti dari nilai % VEP1 justru tidak meningkat sungguhpun peningkatan tidak bermakna pada kelompok perlakuan dan pada kelompok kontrol % VEP1 juga tidak bermakna yang diasumsikan bahwa inflamasi belum terkendali. Kondisi ini menunjukkan bahwa inflamasi eosinofilik pada asma bukan satu-satunya jalur yang mempengaruhi inflamasi pada asma tetapi juga oleh sel inflamasi lain, sehingga pengendalian inflamasi menggunakan eosinofil sebagai satu-satunya acuan belum dapat dibuktikan. Oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

4. Pengaruh Resveratrol terhadap Skor ACT

Terjadi peningkatan skor ACT pada kedua kelompok baik perlakuan maupun kontrol. Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari $16,80 \pm 1,08$ menjadi $21,60 \pm 2,03$. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan

signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol juga mengalami peningkatan dari $17,13 \pm 1,41$ menjadi $17,40 \pm 1,92$. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,565$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan skor ACT dengan rata-rata sebesar $4,80 \pm 2,14$. Pada kelompok kontrol juga terjadi peningkatan namun dengan rata-rata yang lebih kecil yaitu sebesar $0,27 \pm 1,75$. Secara statistik perbedaan besarnya peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap peningkatan skor ACT pada penderita asma.

Pemberian resveratrol secara signifikan menurunkan kadar eosinofil yang tentunya dapat menekan inflamasi. Hal ini memberikan harapan terjadinya perbaikan gejala klinis pasien asma. Penelitian ini menemukan dengan sangat jelas perbaikan klinis ditandai dengan peningkatan skor ACT yang signifikan pada subyek kelompok perlakuan, yang secara signifikan juga jauh lebih besar dibandingkan pada subyek kelompok kontrol. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh dalam memperbaiki gejala klinis ditandai dengan peningkatan skor ACT.

Penilaian klinis dengan menggunakan skor ACT menunjukkan pada subjek perlakuan terjadi perbaikan klinis yang bermakna. Pada subjek kontrol tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Perbandingan antara subjek perlakuan dan kontrol lebih baik pada subjek perlakuan dan hasilnya bermakna. Kondisi ini belum didukung oleh kejelasan teori sehingga disarankan pada penelitian berikutnya yang lebih komplikatif berdasarkan tinjauan patogenesis inflamasi, stres oksidatif serta gangguan faal paru.

C. ANALISIS KOMPREHENSIF

Penelitian ini menunjukkan setelah pemberian resveratrol terjadi penurunan IL-5 walaupun tidak signifikan dan penurunan nilai eosinofil darah pada kelompok perlakuan. Sedangkan pada kelompok kontrol dengan terapi standar terjadi peningkatan nilai IL-5 serta peningkatan eosinofil.

Penurunan eosinofil saluran napas dapat menyebabkan berkurangnya hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi yang akan menimbulkan perbaikan faal paru serta gejala klinis pada pasien asma. Penelitian pengaruh resveratrol terhadap IL-5 plasma, eosinofil, %VEP1 serta ACT secara bersamaan belum pernah dilakukan sehingga tidak dapat membandingkan hasilnya dengan penelitian lainnya.

D. KETERBATASAN PENELITIAN

1. Penggunaan resveratrol dapat menurunkan Kadar IL-5 (sungguhpun tidak bermakna) tapi dapat menurunkan eosinofil darah secara bermakna, akan tetapi pengendalian eosinofil ini tidak tercermin pada penilaian %VEP1.
2. Inflamasi asma bukan semata-mata diakibatkan oleh jalur inflamasi eosinofilik saja, sehingga perlu dibuktikan penelitian yang lebih komprehensif untuk menilai inflamasi jalan napas sehingga bisa linier dengan hasil faal parunya.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada penderita asma rawat jalan di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian resveratrol 500 mg perhari kurang berpengaruh menurunkan kadar IL-5 .
2. Pemberian resveratrol 500 mg perhari berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah.
3. Pemberian resveratrol 500 mg perhari tidak berpengaruh terhadap peningkatan faal paru (%VEP1).
4. Pemberian resveratrol 500 mg perhari berpengaruh terhadap perbaikan gejala klinis (peningkatan skor ACT).

B. IMPLIKASI HASIL PENELITIAN

1. Berdasarkan penelitian ini dapat di implikasikan secara teori penambahan resveratrol 500 mg perhari dapat menekan respon inflamasi alergi dengan menurunkan kadar eosinofil darah
2. Pemberian resveratrol 500 mg perhari dapat memperbaiki klinis pasien asma ditunjukkan dengan peningkatan skor ACT.

C. SARAN

1. Resveratrol 500 mg perhari dapat diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien asma karena dapat menekan respon inflamasi alergi dengan menurunkan kadar eosinofil darah.

2. Resveratrol 500 mg perhari dapat diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien asma karena dapat memperbaiki klinis pasien asma ditunjukkan dengan peningkatan skor ACT.
3. Inflamasi asma bukan semata-mata diakibatkan oleh jalur inflamasi eosinofilik saja, sehingga perlu dibuktikan penelitian untuk menilai inflamasi jalan napas sehingga bisa linier dengan hasil faal paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rengganis I. Diagnosis dan talaksana asma bronkhiale. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2008;58(11):444-51.
2. Zulkarnain D. *Kompendium tatalaksana penyakit respirasi & kritis paru*. Jakarta: Perhimpunan Respirologi Indonesia; 2012.
3. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*, 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Sundaru H, Sukanto. Asma Bronkial. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009.
5. Lee HY, Kim IK, Yoon HK, Kwon SS, Rhee CK, Lee SY. Inhibitory effects of resveratrol on airway remodeling by transforming growth factor- β /smad signaling pathway in chronic asthma model. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 9:25-34.
6. Joseph A, David A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Natur Rev*. 2006; 5:493-506.
7. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. The world of resveratrol. In: AICR, editor. *Nutrition and cancer prevention: new insights into the role of phytochemicals*. New York: Plenum Publsiher; 2000. p. 159-182.
8. Lee M, Kim S, Kwon OK, Oh SR, Lee HK, Ahn K. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9:418-24.
9. Royce SG, Dang W, Yuan G, Tran J, El Osta A, Karagiannis TC, et al. Resveratrol has protective effects against airway remodeling and airway hyperreactivity in a murine model of allergic airways disease. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*. 2011;1:7134-43.
10. Nataprawira HMD. *Diagnosis Asma Anak*. In: Rahaju NN, Supriyatno B, Setyanto DB, editors. *Buku Ajar Respirologi Anak*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008. p. 105-18.
11. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Childhood asthma. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. USA: Saunders; 2007. p. 143.



12. Rahmawati I, Yunus F, Wiyono WH. Tinjauan kepustakaan patogenesis dan patofisiologi asma. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2003;141:5-10.
13. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
14. Drazen J. Asthma. In: Goldman L, Schafer A, editors. *Cecil Medicine*. 24th ed. USA: Elsevier; 2012. p. 531-537.
15. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan asma di Indonesia. [cited 2017 October 1]. Available from: <http://www.klikpdpi.com>.
16. Rahajoe N, Supriyatno B, Setyanto DB. Pedoman nasional asma anak. Jakarta: UKK Pulmonologi PP IDAI; 2009.
17. Subagyo A. Asthma control test (Act), evaluasi mandiri asma. [cited 2017 November 20]. Available from: <http://www.klikparu.com/2013/06/asthma-control-test-act-evaluasi.html>.
18. Santino A, Taurino M, Ingrosso I, Giovinazzo G. Natural resveratrol bioproduction. From plant genomics to plants biotechnology. 2003:223-234.
19. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N.Y Acad Sci*. 2011;1215:9-15.
20. Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE, Jones PJH. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutrition Rev*. 2008;66(8):445-454.
21. Wood LG, Wark PAB, Garg ML. Antioxidant and anti-inflammatory effect of resveratrol in airway disease. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(10):1535-1548.
22. De la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(5):1156-1160.
23. Kim HY. Resveratrol in asthma: a french paradox? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;January;9(1):1-2.
24. Gostner J, Ciardi C, Becker K, Fuchs D, Sucher R. Immunoregulatory impact of food antioxidants. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20:840-9.

25. Erdogan CS, Vang O. Challenges in analyzing the biological effects of resveratrol. *Nutrients*. 2016;8:353-81.
26. Chen J, Zhou H, Wang J, Zhang B, Liu F, Huang J, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma. *Int immunopharmacol*. 2015;25(1):43-8.
27. Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J Biol Chem*. 1998;273:21875-82.
28. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol*. 2000;164:6509-19.
29. Aggarwal BB, Shishodia S. Resveratrol: a polyphenol for all seasons. In Aggarwal BB, Shishodia S, editors. *Resveratrol in health and disease*. 1st edition. New York: Taylor & Francis Group; 2006. p. 1-716.
30. Shen F, Chen SJ, Dong XJ, Zhong H, Li YT, Cheng GF. Suppression of IL-8 gene transcription by resveratrol in phorbol ester treated human monocytic cells. *J Asian Nat Prod Res*. 2003;5:151-7.
31. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;27:35-43.
32. Zhang YQ, Liu YJ, Mao YF, Dong WW, Zhu XY, Jiang L. Resveratrol ameliorates lipopolysaccharide-induced epithelial mesenchymal transition and pulmonary fibrosis through suppression of oxidative stress and transforming growth factor- β 1 signaling. *Clin Nutr*. 2015;34:752-60.
33. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF- β 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17:326-33.
34. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RH, Ito K, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular

- mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L774-83.
35. André DM, Calixto MC, Sollon C, Alexandre EC, Leiria LO, Tobar N, et al. Therapy with resveratrol attenuates obesity-associated allergic airway inflammation in mice. *Int Immunopharmacol*. 2016;38:298-305.
36. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;9:181-90
37. Usmani O, Barnes PJ. Asthma Clinical presentation and management. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Editors. *Fishman Pulmonary Disease and Disorder*. 5th ed. New York: McGraw Hill;2015. p.700-14
38. Eagen TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med*. 2004;98(8):730-6

Lampiran 1. Lembar Penjelasan Penelitian Kepada Penderita

LEMBAR PENJELASAN PENELITIAN KEPADA PENDERITA

Kami mengundang Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari untuk berperan serta dalam penelitian yang dilakukan oleh **dr. Elies Pitriani** di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh *resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, % VEP₁, dan skor ACT pada penderita asma. Fokus penelitian ini adalah pengaruh *resveratrol* yang diberikan sebagai terapi tambahan untuk penderita Asma untuk mengurangi respons inflamasi sehingga dapat mengontrol gejala asma dan memperbaiki kualitas hidup penderita asma.

Keikutsertaan Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari bersifat sukarela dan tidak akan mempengaruhi perawatan dan pengobatan Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari sesuai standar di RSUD Dr. Moewardi yang sedang dijalani. Bila Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari bersedia mengikuti penelitian ini ada beberapa pemeriksaan yang akan dilakukan untuk selanjutnya.

A. PEMERIKSAAN PENDAHULUAN

Pemeriksaan pendahuluan terdiri dari pertanyaan mengenai identitas (nama, umur, alamat, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan), penyakit Asma yang diderita, riwayat penyakit lain, riwayat pemakaian obat dan riwayat penyakit keluarga. Kemudian dilanjutkan pemeriksaan tanda vital, pemeriksaan indeks massa tubuh, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan spirometri. Apabila bapak/ibu/ memenuhi kriteria yang telah ditentukan dan setuju mengikuti penelitian, maka akan dilakukan pemeriksaan selanjutnya.

B. PEMERIKSAAN LANJUTAN TAHAP PERTAMA

Pemeriksaan selanjutnya adalah pemeriksaan laboratorium di mana Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari akan kami lakukan pemeriksaan darah untuk pemeriksaan kadar IL-5 dan Eosinofil. Darah vena yang akan diambil sebanyak 5



cc kemudian dilanjutkan pemeriksaan spirometri untuk memeriksa nilai % VEP₁, dan pengisian kuesioner *Astma control test* (ACT) untuk menilai gejala klinis. Bapak/ ibu/ saudara/ saudari tetap melanjutkan terapi obat-obatan yang diberikan dari poliklinik paru dengan tambahan terapi berupa pemberian obat *resveratrol* selama 28 hari. Bapak/ ibu/ saudara/ saudari akan kembali kami lakukan pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan spirometri, dan gejala klinis setelah 28 hari kami berikan *resveratrol*.

C. CARA PEMBERIAN OBAT

Bapak/ Ibu/ saudara/ sudari apabila masuk dalam kriteria penelitian ini, maka akan mendapatkan tambahan obat *resveratrol* dosis 1 x 500 mg setiap hari yang diberikan secara peroral gratis selama 28 hari. Bapak/ ibu/ saudara/ saudari tetap mendapat pengobatan standar Asma seperti biasa sesuai dengan pedoman pengobatan yang ada.

D. PEMERIKSAAN LANJUTAN TAHAP KEDUA

Setelah Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari mengkonsumsi *resveratrol* selama 28 hari, kemudian pada hari ke-29 disuruh datang kembali ke RSUD. Dr. Moewardi untuk dilakukan pemeriksaan kembali kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, % VEP₁, dan mengisi kuisisioner ACT kembali untuk mengetahui dan menilai respons pemberian *resveratrol post* perlakuan.

E. KERAHASIAAN

Data atau informasi yang diperoleh akan disimpan dalam komputer tanpa nama Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari. Hasil penelitian akan dipublikasikan tanpa nama Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari.

F. HAK BAPAK/ IBU/ SAUDARA/ SAUDARI

Keputusan untuk ikut serta dalam penelitian ini dilakukan Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari sendiri dan bersifat sukarela. Namun apabila Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari memutuskan untuk ikut serta, tetapi kemungkinan berubah pikiran maka Bapak/Ibu bebas untuk mengundurkan diri dan tidak harus memberi alasan.

G. KELUHAN

Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari dapat menghubungi dokter peneliti atau bisa datang kembali ke poli paru RSUD dr. Moewardi Surakarta bila terdapat keluhan akibat dari pemeriksaan ataupun setelah meminum obat *resveratrol*. Bapak/ Ibu/saudara/ saudari dapat menghubungi peneliti bila terdapat keluhan gangguan pencernaan, alergi, diare, pusing, demam dan ruam agar segera dapat ditindaklanjuti. Apabila bapak/ ibu/ saudara/ saudari telah memahami dan memutuskan untuk mengikuti penelitian ini dimohon kesediaannya untuk mengisi dan menandatangani formulir persetujuan dan lembar isian data penderita.

Demikianlah penjelasan kami, atas perhatian dan kesediaan Bapak/ Ibu/ saudara/ saudari untuk mengikuti penelitian ini kami ucapkan terima kasih. Bila timbul pertanyaan mengenai penelitian, harap menghubungi:

Nama dan alamat peneliti :

dr. Elies Pitriani

Jl. Adi Soemarmo Gg. Bone barat utama no. 15 B Banyuanyar-Solo.

Telp/ WA : **081346340610**

Pembimbing penelitian :
1. Prof. DR. Dr. Suradi, SpP(K), FISR, MARS
2. Dr. Ana Rima Setijadi., Sp.P(K), FISR

Lampiran 2. Informed Consent

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/ INFORMED CONSENT

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama :

Tanggal lahir/ Jenis kelamin :/ L ☐ P ☐

Nomer rekam medis :

Alamat :

Pekerjaan :

Setelah mendengar penjelasan, maksud dan tujuan penelitian ini maka saya(**setuju/tidak setuju**)* mengikuti penelitian yang kelak datanya dipakai untuk

penelitian ini. Demikian pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan seperlunya.

* Coret yang tidak sesuai

Surakarta,

Peneliti

Yang menyatakan

(dr. Elies Pitriani)

()

Lampiran 3. Lembar Data Penderita


LEMBAR DATA PENDERITA

1. Poliklinik Paru :
2. Rekam medis :
3. Nama :
4. Umur : tahun. (Tanggal Lahir :.....)
5. Jenis kelamin : a. Laki-laki b. Perempuan
6. Alamat :
.....
7. No. telepon :
8. Pendidikan :
9. Pekerjaan :
10. Riwayat alergi :
11. Riwayat merokok : a. Bekas perokok b. Tidak pernah merokok
Jumlah Rokok : batang/ hari, selama tahun
Kapan berhenti merokok :
12. Berat badan :kg; Tinggi badan: cm; IMT:..... kg/m²
13. Tekanan darah :
14. Denyut nadi :
15. Frekuensi napas :
16. Suhu tubuh :
17. Saturasi oksigen :
18. Diagnosis :
19. Penyakit penyerta :
20. Pertanyaan khusus untuk pasien perempuan : Apakah anda sedang hamil ?
a. Ya b. Tidak
23. Apakah dalam 2 minggu terakhir anda mengalami gejala asma yaitu sesak napas, mengi, batuk, dan rasa berat di dada :
a. Ya b. Tidak

Lampiran 4. Kuesioner ACT

Cara mengisi kuesioner ACT

1. Berikan penjelasan kepada pasien tentang kuesioner selama 10 menit.
2. Dampingi pasien waktu mengisi kuesioner dan diperbolehkan bertanya setiap saat waktu mengisi kuesioner.
3. Hasil dicatat dengan cara:
 - a. Setiap jawaban kuesioner mempunyai bobot nilai 0-25.
 - b. Nilai yang lebih tinggi menggambarkan gejala klinis yang lebih baik demikian pula sebaliknya.
 - c. Nilai total dihitung dengan menjumlahkan seluruh jawaban kuesioner.

Asthma Control Test™ 

LANGKAH 1: Lingkari nilai anda disetiap pertanyaan dan tuliskan nilai tersebut di box /kotak yang tersedia di sebelah kanannya - jawablah dengan jujur

Pertanyaan

Pertanyaan	Nilai
1 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering asma mengganggu anda untuk melakukan pekerjaan sehari-hari (kantor, rumah, dll) ?	
2 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anda mengalami sesak nafas?	
3 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering asma (bengek, batuk-batuk, sesak nafas, nyeri dada) menyebabkan anda terbangun malam /lebih awal?	
4 Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anda menggunakan obat semprot/ obat oral untuk melegakan pematasan ?	
5 Menurut anda, bagaimana tingkat kontrol asma anda dalam 4 minggu terakhir ?	

LANGKAH 2: Jumlah nilai masing-masing pertanyaan untuk mendapatkan nilai total

TOTAL

Arti Nilai ACT Anda;

25 -Terkontrol Penuh

Anda sudah terkontrol. Pertahankan pengobatan yang digunakan. Selalu hindari pencetus dan tetap berkonsultasi dengan Dokter Anda.

20-24 -Terkontrol Sebagian

Asma cukup terkontrol tetapi belum total. Konsultasikan pada Dokter Anda cara untuk mencapai kondisi terkontrol penuh. Edukator Asma siap membantu Anda.

≤19 -Tidak Terkontrol

Asma belum terkontrol. Konsultasikan kepada Dokter untuk mendapatkan program pengobatan agar dapat mencapai kondisi asma terkontrol penuh. Edukator asma siap membantu Anda.

Lampiran 5. Jadwal Pelaksanaan Penelitian

No	Agenda kegiatan	Januari				Februari				Maret			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Proposal penelitian												
2	Pelaksanaan penelitian												
3	Analisis data												
4	Presentasi hasil penelitian												

Lampiran 6. Lembar Isian Kelaikan Etik

LEMBAR ISIAN

PANITIA KELAIKAN ETIK RSUD dr. MOEWARDI (DIISI OLEH PENELITI UTAMA)

1. Para Peneliti (Nama, Titel, Unit kerja):

Peneliti utama : Elies Pitriani, dr.

Unit kerja : PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
FK UNS Surakarta.

Peneliti lain : -

Multisenter : ☐ Ya ☒ Tidak

2. Judul Penelitian:

Pengaruh *resveratrol* pada kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, % VEP1, dan skor ACT pada penderita asma

3. Subjek penelitian:

☒ Penderita ☐ Non-penderita ☐ Hewan

Keterangan:

Subjek non-penderita adalah subjek penelitian yang tidak mendapat manfaat langsung (baik dari segi terapeutik maupun diagnostik) dari penelitian yang dilakukan atas dirinya.

4. Jelaskan manfaat penelitian tersebut terhadap pengembangan ilmu dan atau pelayanan kesehatan dan penderita:

Manfaat keilmuan:

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti empiris pengaruh *resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, % VEP1, dan skor ACT pada penderita asma.

Manfaat Praktis:

Apabila penelitian ini terbukti bahwa *resveratrol* memiliki pengaruh positif dalam penatalaksanaan pasien Asma, maka hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk memberikan *resveratrol* sebagai terapi tambahan pada pasien asma.

5. Jelaskan risiko penelitian yang mungkin terjadi pada subjek penelitian.

Keluhan yang mungkin timbul adalah akibat dari efek samping *resveratrol*.

6. Jelaskan prosedur pemantauan yang digunakan untuk keselamatan subyek penelitian:

Pemantauan keluhan efek samping selama perlakuan yang dilakukan dengan *follow up* tiap hari.

7. Untuk mencapai azas keadilan, jelaskan cara bagaimana memilih dan memperlakukan subjek penelitian.

Responden adalah pasien asma yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Responden yang memenuhi kriteria diambil darah vena untuk pemeriksaan kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah kemudian dilakukan tes spirometri, dan penilaian gejala dengan kuesioner ACT untuk menentukan skor ACT. Dilakukan pengelompokan sampel perlakuan dan kontrol secara *incidental* berurutan. Responden yang mendapat perlakuan diberi *resveratrol* 1x 500 mg/hari gratis selama berlangsung penelitian (28 hari) sedangkan responden sebagai kontrol tidak mendapat perlakuan, kedua kelompok responden tetap mendapat pengobatan asma sebagaimana seharusnya. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk mengukur kadar IL-5 plasma dan Eosinofil darah, tes spirometri, dan penilaian ulang skor ACT *post* perlakuan.

8. Jelaskan cara pengamanan tambahan bagi subjek penelitian yang berisiko/*vulnerable* (misalnya bila subjek penelitian tersebut bayi, anak-anak, ibu hamil dan menyusui, cacat mental, pasien tidak sadar, narapidana, mahasiswa kedokteran dsb).

Subjek penelitian tidak mempunyai risiko (disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi).

9. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, jelaskan bagaimana cara memberitahu dan mengajak subjek. Bila tidak diminta *informed consent*, berilah alasan yang kuat mengapa. Lampirkan *informed consent* dan penjelasan lisan/ tertulis yang diberikan kepada subjek penelitian sebelum menandatangani *informed consent* (bila ada).

Kepada responden dijelaskan tujuan dan manfaat penelitian untuk diri sendiri maupun pengembangan ilmu, responden diharapkan memahami dan mengisi *informed consent*.

10. Jelaskan cara yang digunakan untuk melindungi kerahasiaan subjek penelitian.

Pada hasil penelitian tidak mencantumkan nama pasien.

11. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, jelaskan hubungan antara peneliti utama dengan subjek yang diteliti.

Dokter-penderita ☒ Guru-murid ☐ Majikan-anak buah ☐
Lain-lain ☐

12. Bila penelitian ini menggunakan orang sakit, sebutkan nama dokter/ dokter-dokter yang bertanggung jawab terhadap diagnosis dan perawatannya. Bila menggunakan orang sehat jelaskan cara pemeriksaan kesehatannya.

Subjek penelitian orang sakit, dokter penanggung jawab:

- a. Prof. Dr. Suradi, dr. Sp.P (K), FISR, MARS.
b. Elies Pitriani, dr
-

13. Apakah pasien dibebani sebagian atau seluruh biaya penelitian?

☐ Ya ☒ Tidak

14. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, apakah subjek dapat ganti rugi bila ada gejala efek samping?

☐ Ya ☒ Tidak

15. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, apakah subjek diasuransikan?

☐ Ya ☒ Tidak

16. Apakah Rumah Sakit dibebani biaya penelitian?

☐ Ya ☒ Tidak

Surakarta,.....
Peneliti

Mengetahui dan Menyetujui
Kepala Program Studi

Elies Pitriani, dr

Ana Rima Setijadi., Dr., SpP(K), FISIR

Tempat penelitian: RSUD dr. Moewardi Surakarta

Telah diperiksa dan disetujui pada tanggal

Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

RSUD Dr Moewardi Surakarta

Ketua

Dr.Hari Wujoso, dr.,Sp.F., MM
NIP. 196210221995031001



Lampiran 7. Kelaikan Etik

/5/2018

Form A2



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
RSUD Dr. Moewardi



School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 72 / II / HREC / 2018

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas
Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
Bahwa usulan penelitian dengan judul

**PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-5 PLASMA, EOSINOFIL DARAH, %VEP 1, DAN SKOR
ACT PADA PENDERITA ASMA**

Principal investigator : Elies Pitriani, Dr
Peneliti Utama : S601308003

Location of research : POLIKLINIK PARU RS.DR.Moewardi
Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
Dinyatakan layak etik



Issued on : 05 Feb 2018

Chairman
Ketua

Dr. Hari Wujoso, dr.,Sp.F.MM
NIP. 19621022 199503 1 001

<http://komisietika.net/admin/ec/serit.php?qwert=7070>



Lampiran 8. Surat Pengantar Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,
Faksimile (0271) 637412 Email : rsmoewardi@jatengprov.go.id
Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

Surakarta, 06 Februari 2018

Nomor : 137 / DIK / II / 2018
Lampiran : -
Perihal : Pengantar Penelitian

Kepada Yth. :
Ka. Ruang Poliklinik Paru

RSUD Dr. Moewardi
di-

SURAKARTA.


Memperhatikan Surat dari KPS PPDS Pulmonologi & Kedokteran Respirasi FK-UNS Surakarta, nomor : 973/UN.27.06.7.5/PP/2018; Perihal Permohonan Ijin Penelitian dan Disposisi Direktur tanggal 23 Januari 2018, maka dengan ini kami menghadapkan mahasiswa:

Nama : **Elies Pitriani, dr**
NIM : **S 601308006**
Institusi : **PPDS Pulmonologi & Kedokteran Respirasi FK-UNS Surakarta**

Untuk melaksanakan penelitian dalam rangka penyusunan **Tesis** dengan judul :
"Pengaruh Resveratrol Terhadap Kadar IL-5 Plasma, Eosinofil Darah, VEP 1, dan Skor ACT pada Penderita Asma".

Demikian untuk menjadikan periksa dan atas kerjasamanya di ucapkan terima kasih.

Kepala
Bagian Pendidikan & Penelitian,


Ari Subagio, SE.,MM
NIP. 19660131 199503 1 002

Tembusan Kepada Yth.:

1. Wadir Umum RSDM (sebagai laporan)
2. Ka. Inst. Rajal
3. Arsip

RSDM Cepat, Tepat, Nyaman dan Mudah



Lampiran 9. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
 Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta 57126. Telp. 634634, Fax. 637412

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/INFORMED CONCENT

LABEL PASIEN

Nama Pasien : _____
 Tgl. Lahir/Jenis Kel. : _____
 No. RM : _____
 Alamat : _____

Ruang : _____

Tanggal : _____

Jam : _____

(Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya (Diisi data pasien) :

Nama : _____
 Tanggal lahir/ Jenis kelamin : _____ / ☐ L ☐ P
 No rekam medis : _____
 Alamat : _____

Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : _____
 Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : _____ / ☐ L ☐ P
 Alamat : _____
 Hubungan dengan pasien : ☐ Istri ☐ Suami ☐ Anak ☐ Ayah ☐ Ibu ☐ Lain-lain

Setelah memperoleh informasi baik secara lisan dan tulisan mengenai penelitian/penapisan dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik tentang manfaat tindakan yang akan dilakukan, keuntungan dan kemungkinan ketidaknyamanan dari penelitian yang dilakukan oleh :

Nama : _____
 Institusi : _____
 Judul : _____
 Dalam rangka : ☐ KTI ☐ Skripsi ☐ Tesis ☐ Disertas ☐ lainnya

Dengan ini saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian/penapisan.

Dan apabila di kemudian hari saya merasa terganggu akibat dari proses penelitian, saya diperkenankan untuk mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, dan saya mendapatkan jaminan dari peneliti maupun pihak lain yang terkait dengan penelitian bahwa pengunduran dari saya tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan terhadap saya,

Demikian surat pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun serta untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Peneliti

Surakarta,jam.....
 Yang menyatakan

(.....)
 Tanda Tangan dan Nama Terang

(.....)
 Tanda Tangan dan Nama Terang

Kode RM : 2014 09 1 78 01

☐ Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia
 (Diisi dengan lengkap dan jelas)



Lampiran 10. Formulir Pemberian Informasi Klinis



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
 Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,
 Faksimile (0271) 637412 Email : rsm@jatengprov.go.id
 Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

PEMBERIAN INFORMASI TENTANG PENELITIAN KLINIS, Pemeriksaan Klinis Atau Uji Klinis			
Calon subyek penelitian			
Peneliti			
Pemberi informasi			
Penerima Informasi			
No	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDA (V)
1	Tujuan Penelitian		
2	Prosedur Penelitian		
3	Manfaat yang akan diperoleh		
4	Kemungkinan terjadinya ketidaknyamanan dan risiko.		
5	Prosedur alternatif		
6	Menjaga Kerahasiaan		
7	Kompensasi bila terjadi kecelakaan dalam penelitian.		
8	Partisipasi berdasarkan kesukarelaan		
9	Proses persetujuan keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
10	Proses penolakan sebagai subyek penelitian dan pengunduran diri sebagai subyek penelitian sebelum penelitian selesai.		
11	Insentif bagi subyek penelitian bila ada		
12	Kemungkinan timbul biaya bagi penjamin akibat keikutsertaan sebagai subyek penelitian.		
13	Apabila subjek mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, maka tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar, jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi		Pemberi informasi (.....) Tanda tangan dan nama terang	
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, telah diberi kesempatan untuk bertanya/berdiskusi dan telah memahaminya.		Penerima informasi (.....) Tanda tangan dan nama terang	
*Bila pasien tidak kompeten atau tidak dapat menerima informasi maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat			

Kode RM : 2014 09 1 7

☐ Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia
 (Diisi dengan lengkap dan jelas)



Lampiran 11. Hasil Pengolahan Data Statistik

Hasil Perhitungan Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian

Explore

Kelompok

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia (th)	Perlakuan	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%
	Kontrol	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia (th)	Perlakuan	.131	15	.200 [*]	.969	15	.842
	Kontrol	.157	15	.200 [*]	.951	15	.536

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

T-Test

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Usia (th)	Perlakuan	15	60.60	13.195	3.407
	Kontrol	15	67.53	6.717	1.734

Independent Samples Test

		Usia (th)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	5.400	
	Sig.	.028	
t-test for Equality of Means	t	-1.814	-1.814
	df	28	20.800
	Sig. (2-tailed)	.080	.084
	Mean Difference	-6.933	-6.933
	Std. Error Difference	3.823	3.823
	95% Confidence Interval of the Difference	-14.765	-14.889
		Lower	
	Upper	.898	1.022

Explore Kelompok

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
IMT	Perlakuan	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%
	Kontrol	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IMT	Perlakuan	.166	15	.200 [*]	.935	15	.328
	Kontrol	.181	15	.200 [*]	.920	15	.194

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

T-Test

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IMT	Perlakuan	15	25.3160	5.17599	1.33644
	Kontrol	15	27.1420	5.70136	1.47209

Independent Samples Test

		IMT	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.264	
	Sig.	.611	
t-test for Equality of Means	t	-.918	-.918
	df	28	27.742
	Sig. (2-tailed)	.366	.366
	Mean Difference	-1.82600	-1.82600
	Std. Error Difference	1.98824	1.98824
	95% Confidence Interval of the Difference	-5.89872	-5.90043
		Lower	
	Upper	2.24672	2.24843

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

Jenis Kelamin * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	6	6	12
		% within Kelompok	40.0%	40.0%	40.0%
	Perempuan	Count	9	9	18
		% within Kelompok	60.0%	60.0%	60.0%
Total		Count	15	15	30
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 ^a	1	1.000	1.000	.645
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases ^b	30				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Pendidikan * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

Pendidikan * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Pendidikan	SD	Count	4	2	6
		% within Kelompok	26.7%	13.3%	20.0%
	SMP	Count	3	3	6
		% within Kelompok	20.0%	20.0%	20.0%
	SMA	Count	3	5	8
		% within Kelompok	20.0%	33.3%	26.7%
	D3	Count	2	1	3
		% within Kelompok	13.3%	6.7%	10.0%
	S1	Count	3	3	6
		% within Kelompok	20.0%	20.0%	20.0%
	S2	Count	0	1	1
		% within Kelompok	.0%	6.7%	3.3%
Total		Count	15	15	30
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Pendidikan	Perlakuan	15	14.37	215.50
	Kontrol	15	16.63	249.50
	Total	30		

Test Statistics^b

	Pendidikan
Mann-Whitney U	95.500
Wilcoxon W	215.500
Z	-.721
Asymp. Sig. (2-tailed)	.471
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Pekerjaan * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

Pekerjaan * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Pekerjaan	Pensiunan	Count	3	7	10
		% within Kelompok	20.0%	46.7%	33.3%
	IRT	Count	4	5	9
		% within Kelompok	26.7%	33.3%	30.0%
	Guru	Count	2	1	3
		% within Kelompok	13.3%	6.7%	10.0%
	PNS	Count	1	1	2
		% within Kelompok	6.7%	6.7%	6.7%
	Swasta	Count	2	0	2
		% within Kelompok	13.3%	.0%	6.7%
	Tani	Count	2	0	2
		% within Kelompok	13.3%	.0%	6.7%
	Buruh	Count	1	0	1
		% within Kelompok	6.7%	.0%	3.3%
	Pedagang	Count	0	1	1
		% within Kelompok	.0%	6.7%	3.3%
	Total	Count	15	15	30
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.044 ^a	7	.329
Likelihood Ratio	10.415	7	.166
Linear-by-Linear Association	2.703	1	.100
N of Valid Cases	30		

a. 14 cells (87,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Berat Asma * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

Berat Asma * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Berat Asma	Persisten Ringan	Count	7	4	11
		% within Kelompok	46.7%	26.7%	36.7%
	Persisten Sedang	Count	8	11	19
		% within Kelompok	53.3%	73.3%	63.3%
Total		Count	15	15	30
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Berat Asma	Perlakuan	15	14.00	210.00
	Kontrol	15	17.00	255.00
	Total	30		

Test Statistics^b

	Berat Asma
Mann-Whitney U	90.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-1.117
Asymp. Sig. (2-tailed)	.264
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.367 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Derajat Obstruksi * Kelompok	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

Derajat Obstruksi * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Derajat Obstruksi	Ringan	Count	7	5	12
		% within Kelompok	46.7%	33.3%	40.0%
	Sedang	Count	8	10	18
		% within Kelompok	53.3%	66.7%	60.0%
Total		Count	15	15	30
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat Obstruksi	Perlakuan	15	14.50	217.50
	Kontrol	15	16.50	247.50
	Total	30		

Test Statistics^b

	Derajat Obstruksi
Mann-Whitney U	97.500
Wilcoxon W	217.500
Z	-.733
Asymp. Sig. (2-tailed)	.464
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.539 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Hasil Perhitungan Deskripsi Interleukin 5 (IL-5) Plasma

Explore Kelompok

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IL-5 (pre)	Perlakuan	.278	15	.003	.650	15	.000
	Kontrol	.425	15	.000	.643	15	.000
IL-5 (post)	Perlakuan	.286	15	.002	.757	15	.001
	Kontrol	.226	15	.039	.758	15	.001
IL-5 (post-pre)	Perlakuan	.334	15	.000	.796	15	.003
	Kontrol	.248	15	.014	.741	15	.001

a. Lilliefors Significance Correction

Means

Report

Kelompok		IL-5 (pre)	IL-5 (post)	IL-5 (post-pre)
Perlakuan	Mean	.2413	.2173	-.0240
	N	15	15	15
	Std. Deviation	.32364	.22192	.28145
	Median	.0600	.1500	.0000
	Minimum	.05	.05	-.85
	Maximum	1.26	.65	.34
Kontrol	Mean	.1207	.3147	.1940
	N	15	15	15
	Std. Deviation	.12121	.35124	.27393
	Median	.0600	.1500	.0900
	Minimum	.05	.05	.00
	Maximum	.41	1.33	1.00
Total	Mean	.1810	.2660	.0850
	N	30	30	30
	Std. Deviation	.24784	.29289	.29455
	Median	.0600	.1500	.0100
	Minimum	.05	.05	-.85
	Maximum	1.26	1.33	1.00

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Interleukin 5 (IL-5)
Plasma pada Kelompok Perlakuan**

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL-5 (post) - IL-5 (pre)	Negative Ranks	3 ^a	6.83	20.50
	Positive Ranks	6 ^b	4.08	24.50
	Ties	6 ^c		
	Total	15		

a. IL-5 (post) < IL-5 (pre)

b. IL-5 (post) > IL-5 (pre)

c. IL-5 (post) = IL-5 (pre)

Test Statistics^b

	IL-5 (post) - IL-5 (pre)
Z	-.238 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.812

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Interleukin 5 (IL-5)
Plasma pada Kelompok Kontrol**

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL-5 (post) - IL-5 (pre)	Negative Ranks	0 ^a	.00	.00
	Positive Ranks	10 ^b	5.50	55.00
	Ties	5 ^c		
	Total	15		

a. IL-5 (post) < IL-5 (pre)

b. IL-5 (post) > IL-5 (pre)

c. IL-5 (post) = IL-5 (pre)

Test Statistics^b

	IL-5 (post) - IL-5 (pre)
Z	-2.807 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Interleukin 5 (IL-5)
Plasma antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL-5 (pre)	Perlakuan	15	16.90	253.50
	Kontrol	15	14.10	211.50
	Total	30		
IL-5 (post)	Perlakuan	15	14.53	218.00
	Kontrol	15	16.47	247.00
	Total	30		

Test Statistics^b

	IL-5 (pre)	IL-5 (post)
Mann-Whitney U	91.500	98.000
Wilcoxon W	211.500	218.000
Z	-.913	-.612
Asymp. Sig. (2-tailed)	.361	.540
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.389 ^a	.567 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih (*Posttest – Pretest*) Interleukin 5 (IL-5) Plasma antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL-5 (post-pre)	Perlakuan	15	12.63	189.50
	Kontrol	15	18.37	275.50
	Total	30		

Test Statistics^b

	IL-5 (post-pre)
Mann-Whitney U	69.500
Wilcoxon W	189.500
Z	-1.832
Asymp. Sig. (2-tailed)	.067
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.074 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Hasil Perhitungan Deskripsi Eosinofil

Explore Kelompok

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Eosinofil (pre)	Perlakuan	.170	15	.200 [*]	.893	15	.075
	Kontrol	.305	15	.001	.693	15	.000
Eosinofil (post)	Perlakuan	.181	15	.200 [*]	.905	15	.112
	Kontrol	.320	15	.000	.744	15	.001
Eosinofil (post-pre)	Perlakuan	.311	15	.000	.704	15	.000
	Kontrol	.199	15	.113	.868	15	.032

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Means

Report

Kelompok		Eosinofil (pre)	Eosinofil (post)	Eosinofil (post-pre)
Perlakuan	Mean	4.267	2.413	-1.853
	N	15	15	15
	Std. Deviation	3.4288	1.9175	2.3077
	Median	4.000	1.900	-.900
	Minimum	.4	.0	-7.3
	Maximum	13.0	5.7	-.1
Kontrol	Mean	3.100	4.860	1.760
	N	15	15	15
	Std. Deviation	3.8591	5.2209	2.0078
	Median	2.100	3.300	.900
	Minimum	.0	.1	-.2
	Maximum	13.7	19.8	6.1
Total	Mean	3.683	3.637	-.047
	N	30	30	30
	Std. Deviation	3.6356	4.0599	2.8096
	Median	2.400	3.100	-.200
	Minimum	.0	.0	-7.3
	Maximum	13.7	19.8	6.1

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Eosinofil pada
Kelompok Perlakuan**

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Eosinofil (post) - Eosinofil (pre)	Negative Ranks	15 ^a	8.00	120.00
	Positive Ranks	0 ^b	.00	.00
	Ties	0 ^c		
	Total	15		

a. Eosinofil (post) < Eosinofil (pre)

b. Eosinofil (post) > Eosinofil (pre)

c. Eosinofil (post) = Eosinofil (pre)

Test Statistics^b

	Eosinofil (post) - Eosinofil (pre)
Z	-3.408 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Eosinofil pada
Kelompok Kontrol**

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Eosinofil (post) - Eosinofil (pre)	Negative Ranks	2 ^a	2.50	5.00
	Positive Ranks	12 ^b	8.33	100.00
	Ties	1 ^c		
	Total	15		

a. Eosinofil (post) < Eosinofil (pre)

b. Eosinofil (post) > Eosinofil (pre)

c. Eosinofil (post) = Eosinofil (pre)

Test Statistics^b

	Eosinofil (post) - Eosinofil (pre)
Z	-2.983 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Eosinofil antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Eosinofil (pre)	Perlakuan	15	17.63	264.50
	Kontrol	15	13.37	200.50
	Total	30		
Eosinofil (post)	Perlakuan	15	13.47	202.00
	Kontrol	15	17.53	263.00
	Total	30		

Test Statistics^b

	Eosinofil (pre)	Eosinofil (post)
Mann-Whitney U	80.500	82.000
Wilcoxon W	200.500	202.000
Z	-1.329	-1.267
Asymp. Sig. (2-tailed)	.184	.205
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.187 ^a	.217 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih (*Posttest – Pretest*) Eosinofil antara
Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Eosinofil (post-pre)	Perlakuan	15	8.20	123.00
	Kontrol	15	22.80	342.00
	Total	30		

Test Statistics^b

	Eosinofil (post-pre)
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	123.000
Z	-4.544
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Hasil Perhitungan Deskripsi %VEP1

Explore Kelompok

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
%VEP1 (pre)	Perlakuan	.140	15	.200 [*]	.915	15	.161
	Kontrol	.136	15	.200 [*]	.924	15	.225
%VEP1 (post)	Perlakuan	.139	15	.200 [*]	.936	15	.334
	Kontrol	.085	15	.200 [*]	.976	15	.930
%VEP1 (post-pre)	Perlakuan	.188	15	.162	.929	15	.262
	Kontrol	.201	15	.105	.897	15	.087

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Means

Report

Kelompok		%VEP1 (pre)	%VEP1 (post)	%VEP1 (post-pre)
Perlakuan	Mean	62.9873	62.4880	-.4993
	N	15	15	15
	Std. Deviation	29.62667	31.34347	9.39391
	Median	62.9800	58.8500	1.0300
	Minimum	21.40	21.40	-16.06
	Maximum	103.40	116.23	12.83
Kontrol	Mean	57.4340	57.6287	.1947
	N	15	15	15
	Std. Deviation	25.69918	22.80936	8.78877
	Median	58.5500	55.0200	2.7300
	Minimum	22.94	21.96	-17.68
	Maximum	122.00	108.21	11.49
Total	Mean	60.2107	60.0583	-.1523
	N	30	30	30
	Std. Deviation	27.39615	27.04697	8.94513
	Median	60.7650	56.9850	2.4900
	Minimum	21.40	21.40	-17.68
	Maximum	122.00	116.23	12.83

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* %VEP1 pada
Kelompok Perlakuan**

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	%VEP1 (post)	62.4880	15	31.34347	8.09285
	%VEP1 (pre)	62.9873	15	29.62667	7.64957

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	%VEP1 (post) & %VEP1 (pre)	15	.954	.000

Paired Samples Test

		Pair 1
		%VEP1 (post) - %VEP1 (pre)
Paired Differences	Mean	-.49933
	Std. Deviation	9.39391
	Std. Error Mean	2.42550
	95% Confidence Interval of the Difference	
	Lower	-5.70151
	Upper	4.70284
t		-.206
df		14
Sig. (2-tailed)		.840

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* %VEP1 pada
Kelompok Kontrol**

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	%VEP1 (post)	57.6287	15	22.80936	5.88935
	%VEP1 (pre)	57.4340	15	25.69918	6.63550

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	%VEP1 (post) & %VEP1 (pre)	15	.941	.000

Paired Samples Test

		Pair 1
		%VEP1 (post) - %VEP1 (pre)
Paired Differences	Mean	.19467
	Std. Deviation	8.78877
	Std. Error Mean	2.26925
	95% Confidence Interval of the Difference	-4.67239
		5.06173
t		.086
df		14
Sig. (2-tailed)		.933

Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih *Pretest* dan *Posttest* %VEP1 antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
%VEP1 (pre)	Perlakuan	15	62.9873	29.62667	7.64957
	Kontrol	15	57.4340	25.69918	6.63550
%VEP1 (post)	Perlakuan	15	62.4880	31.34347	8.09285
	Kontrol	15	57.6287	22.80936	5.88935

Independent Samples Test

		%VEP1 (pre)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.806	
	Sig.	.377	
t-test for Equality of Means	t	.548	.548
	df	28	27.452
	Sig. (2-tailed)	.588	.588
	Mean Difference	5.55333	5.55333
	Std. Error Difference	10.12649	10.12649
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-15.18984
		Upper	-15.20851
		26.29651	26.31517

Independent Samples Test

		%VEP1 (post)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	2.198	
	Sig.	.149	
t-test for Equality of Means	t	.485	.485
	df	28	25.580
	Sig. (2-tailed)	.631	.631
	Mean Difference	4.85933	4.85933
	Std. Error Difference	10.00893	10.00893
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-15.64303
		Upper	-15.73075
		25.36170	25.44942

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih (*Posttest – Pretest*) %VEP1 antara
Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
%VEP1 (post-pre)	Perlakuan	15	-.4993	9.39391	2.42550
	Kontrol	15	.1947	8.78877	2.26925

Independent Samples Test

		%VEP1 (post-pre)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.172	
	Sig.	.682	
t-test for Equality of Means	t	-.209	-.209
	df	28	27.877
	Sig. (2-tailed)	.836	.836
	Mean Difference	-.69400	-.69400
	Std. Error Difference	3.32153	3.32153
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-7.49784	-7.49919
	Upper	6.10984	6.11119

Hasil Perhitungan Deskripsi Skor ACT

Explore Kelompok

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ACT (pre)	Perlakuan	.303	15	.001	.778	15	.002
	Kontrol	.264	15	.006	.877	15	.043
ACT (post)	Perlakuan	.385	15	.000	.630	15	.000
	Kontrol	.234	15	.027	.872	15	.036
ACT (post-pre)	Perlakuan	.179	15	.200 [*]	.902	15	.104
	Kontrol	.161	15	.200 [*]	.934	15	.312

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Means

Report

Kelompok		ACT (pre)	ACT (post)	ACT (post-pre)
Perlakuan	Mean	16.80	21.60	4.80
	N	15	15	15
	Std. Deviation	1.082	2.028	2.145
	Median	16.00	20.00	4.00
	Minimum	15	20	2
	Maximum	18	24	8
Kontrol	Mean	17.13	17.40	.27
	N	15	15	15
	Std. Deviation	1.407	1.920	1.751
	Median	18.00	18.00	.00
	Minimum	15	15	-2
	Maximum	20	20	4
Total	Mean	16.97	19.50	2.53
	N	30	30	30
	Std. Deviation	1.245	2.886	3.003
	Median	17.00	20.00	2.00
	Minimum	15	15	-2
	Maximum	20	24	8

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Skor ACT pada
Kelompok Perlakuan**

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ACT (post)	21.60	15	2.028	.524
	ACT (pre)	16.80	15	1.082	.279

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	ACT (post) & ACT (pre)	15	.156	.578

Paired Samples Test

		Pair 1
		ACT (post) - ACT (pre)
Paired Differences	Mean	4.800
	Std. Deviation	2.145
	Std. Error Mean	.554
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower 3.612
		Upper 5.988
t		8.668
df		14
Sig. (2-tailed)		.000

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai *Pretest* dan *Posttest* Skor ACT pada
Kelompok Kontrol**

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ACT (post)	17.40	15	1.920	.496
	ACT (pre)	17.13	15	1.407	.363

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	ACT (post) & ACT (pre)	15	.481	.069

Paired Samples Test

		Pair 1
		ACT (post) - ACT (pre)
Paired Differences	Mean	.267
	Std. Deviation	1.751
	Std. Error Mean	.452
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower Upper
		-.703 1.236
t		.590
df		14
Sig. (2-tailed)		.565

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih *Pretest* dan *Posttest* Skor ACT
antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ACT (pre)	Perlakuan	15	14.57	218.50
	Kontrol	15	16.43	246.50
	Total	30		
ACT (post)	Perlakuan	15	22.10	331.50
	Kontrol	15	8.90	133.50
	Total	30		

Test Statistics^b

	ACT (pre)	ACT (post)
Mann-Whitney U	98.500	13.500
Wilcoxon W	218.500	133.500
Z	-.623	-4.271
Asymp. Sig. (2-tailed)	.533	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.567 ^a	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

**Hasil Perhitungan Uji Beda Nilai Selisih (*Posttest – Pretest*) Skor ACT antara
Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ACT (post-pre)	Perlakuan	15	4.80	2.145	.554
	Kontrol	15	.27	1.751	.452

Independent Samples Test

		ACT (post-pre)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	1.098	
	Sig.	.304	
t-test for Equality of Means	t	6.341	6.341
	df	28	26.923
	Sig. (2-tailed)	.000	.000
	Mean Difference	4.533	4.533
	Std. Error Difference	.715	.715
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	3.069	3.066
	Upper	5.998	6.000

Lampiran 12. Data Dasar Penelitian

No	Usia (th)	Jenis Kelamin	Pendidikan	Pekerjaan	IMT (kg/m ²)	Berat Asma	Derajat Obstruksi	Kelompok	IL-5 (pg/mL)			Eosinofil (%)			%VEP1 (%)			ACT		
									Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ
1	69	L	SMP	Pensiunan	26,56	Persisten Sedang	Ringan	Kontrol	0,05	0,33	0,28	3,1	8,4	5,3	69,15	64,47	-4,68	17	15	-2
2	54	P	S1	Guru	25,44	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	1,26	0,41	-0,85	13,0	5,7	-7,3	52,00	35,94	-16,06	17	20	3
3	69	P	SMP	IRT	26,94	Persisten Ringan	Ringan	Kontrol	0,06	0,15	0,09	1,7	1,5	-0,2	27,74	32,90	5,16	18	20	2
4	64	L	SD	Buruh	24,14	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,41	0,65	0,24	8,8	1,9	-6,9	22,13	25,21	3,08	15	20	5
5	70	L	S1	Pensiunan	36,58	Persisten Ringan	Ringan	Kontrol	0,05	0,06	0,01	1,6	1,9	0,3	122,00	108,21	-13,79	20	19	-1
6	59	P	SD	IRT	34,18	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,33	1,33	1,00	10,5	12,9	2,4	75,61	75,61	0,00	16	16	0
7	53	P	SD	Swasta	26,56	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,15	0,24	0,09	5,4	4,4	-1,0	31,11	36,29	5,18	16	20	4
8	81	P	SD	IRT	21,94	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,05	0,05	0,00	0,1	3,0	2,9	47,18	46,66	-0,52	16	15	-1
9	72	P	SMA	Pensiunan	25,64	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,06	0,57	0,51	2,1	4,0	1,9	35,58	40,15	4,57	18	16	-2
10	55	P	SMP	IRT	29,62	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,05	0,05	0,00	0,7	0,1	-0,6	98,43	93,44	-4,99	16	20	4
11	74	P	D3	Pensiunan	18,35	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,05	0,06	0,01	4,0	3,9	-0,1	58,24	42,38	-15,86	18	20	2
12	73	P	SMP	IRT	19,63	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,05	0,05	0,00	0,8	0,0	-0,8	21,40	21,40	0,00	18	20	2
13	64	P	SMA	Pensiunan	36,57	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,05	0,05	0,00	0,8	0,6	-0,2	64,12	67,18	3,06	16	20	4
14	67	P	SMA	IRT	19,11	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,06	0,06	0,00	2,4	4,0	1,6	34,73	21,96	-12,77	18	18	0
15	59	L	SMA	Pensiunan	25,39	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,05	0,05	0,00	4,0	0,6	-3,4	45,15	55,12	9,97	16	24	8
16	63	L	S2	PNS	21,09	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,05	0,24	0,19	0,0	3,9	3,9	22,94	30,07	7,13	18	16	-2
17	63	L	SMP	Pedagang	23,51	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,05	0,05	0,00	3,7	4,6	0,9	34,90	46,39	11,49	15	16	1
18	64	P	SMA	IRT	31,16	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,06	0,06	0,00	5,3	4,4	-0,9	84,31	72,37	-11,94	18	24	6
19	57	P	S1	Guru	32,46	Persisten Ringan	Ringan	Kontrol	0,24	0,57	0,33	2,4	3,3	0,9	79,86	82,11	2,25	18	18	0
20	73	L	SMA	Pensiunan	20,32	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,05	0,05	0,00	1,9	1,4	-0,5	62,98	63,05	0,07	16	24	8
21	79	L	S1	Pensiunan	23,88	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,24	0,57	0,33	13,7	19,8	6,1	72,70	55,02	-17,68	15	15	0
22	69	L	SMA	Pensiunan	25,22	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,41	0,49	0,08	2,4	2,9	0,5	49,59	52,32	2,73	18	19	1
23	49	L	S1	Swasta	18,65	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,33	0,15	-0,18	4,6	3,2	-1,4	103,40	116,23	12,83	18	24	6
24	50	P	D3	PNS	27,27	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,05	0,05	0,00	0,4	0,1	-0,3	24,56	29,73	5,17	16	20	4
25	34	P	S1	Guru	34,22	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,49	0,15	-0,34	1,9	1,7	-0,2	77,64	78,67	1,03	18	24	6

Data dasar penelitian (lanjutan)

No	Usia (th)	Jenis Kelamin	Pendidikan	Pekerjaan	IMT (kg/m ²)	Berat Asma	Derajat Obstruksi	Kelompok	IL-5 (pg/mL)			Eosinofil (%)			%VEP1 (%)			ACT		
									Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ
26	88	L	SD	Tani	26,95	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,15	0,49	0,34	5,3	4,2	-1,1	97,60	108,44	10,84	18	20	2
27	66	L	SMP	Tani	19,60	Persisten Ringan	Ringan	Perlakuan	0,06	0,15	0,09	1,4	0,7	-0,7	96,77	100,20	3,43	16	24	8
28	61	P	SMA	IRT	31,23	Persisten Ringan	Ringan	Kontrol	0,06	0,15	0,09	1,9	2,0	0,1	66,86	77,51	10,65	18	20	2
29	53	P	SD	IRT	32,44	Persisten Sedang	Sedang	Perlakuan	0,41	0,65	0,24	6,5	3,9	-2,6	69,09	58,85	-10,24	16	20	4
30	70	P	D3	Pensiunan	22,22	Persisten Sedang	Sedang	Kontrol	0,05	0,05	0,00	0,1	0,1	0,0	58,55	63,87	5,32	16	18	2

No		Hemoglobin		Hematokrit		Eritrosit		Trombosit		Leukosit	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	Saidyo	14.9	14.4	44.6	43.4	4.95	4.89	390,00	308,0	11.3	8.5
2	Madu Mastuti	16	16.1	47.1	46.5	5.43	5.5	503,00	475,0	13.6	15.7
3	Suwarti	13.2	13.7	40.4	40.1	4.32	4.4	402,00	371,0	8.3	7.3
4	Siswo Diarjo	12.9	13.3	38.1	38.3	4.65	4.68	376,00	357,0	11.4	14.6
5	Sumadi	15	15.5	44.4	43.9	4.89	4.94	243,00	239,0	6.1	6.4
6	Karsiyem	12.6	12.4	39.7	38.9	5	4.93	505,00	461,0	9.1	8.3
7	Wiji	13.4	12.6	40.5	37.9	4.61	4.45	296,00	310,0	8.1	7.6
8	Kadikem	11.9	12.2	35.8	35.8	3.9	3.95	207,00	193,0	7.7	6.2
9	Wahjoedi	12.6	13	36.2	36.0	3.77	3.84	88,00	81,0	5.3	5.1
10	Sri Wahyuni	12	12.5	39.0	40.2	4.51	4.73	578,00	452,0	12.3	13.2
11	Tri Widati	12.4	11.9	38.4	36.4	5.27	5.08	270,00	279,0	8.8	7.5
12	Surati	13.1	12.4	41.0	38.4	4.12	3.88	373,00	339,0	10.2	10,00
13	Tuminah	16	16.3	48.9	49.1	5.21	5.33	291,00	277,0	10.6	9.3
14	Endang Indrawati	13.3	14.6	39.3	42.0	4.43	4.82	220,00	301,0	6.3	7.2
15	Dodi Santoso	13.8	12.4	40.2	34.8	4.37	3.86	293,00	284,0	9.2	14.4
16	Soedjito	15.1	15.1	45.6	45.9	5.19	5.23	313,00	279,0	7,0	11.8
17	Bagiyo	14.6	14.3	41.2	40.6	4.85	4.87	304,00	338,0	0.3	7.4
18	Windayani	13.9	13.6	43.5	42.5	4,79	4.71	346,00	315,0	11.9	8.6
19	Sri Rahayu	14.4	14.3	43.0	41.9	5.09	5.08	437,00	380,0	12.5	10.9
20	Agus Sriyono	12.7	11.4	37.8	33.6	4	3.62	210,00	206,0	4.2	4.4
21	Mino	12.2	12.3	38.5	37.2	4.2	4.14	300,00	304,0	9.6	8.2
22	Widyo Hartono	15.1	15	44.2	43.5	4.94	4.94	330,00	298,0	8.2	8,00
23	Rudi Suratmo	14.3	13.3	41.9	40.5	4.85	4.65	233,00	262,0	10.9	7.1
24	Darsih	13.4	13.2	40.4	39.4	5.28	5.23	348,00	335,0	14.2	15.3
25	Nur Ratna Juwita	13.8	13.6	42.3	40.1	4.94	4.83	530,00	558,0	8,0	9.7
26	Kardjoidjojo	16.2	16.2	48.4	46.8	5.38	5.35	237,00	210,0	10,0	8.5
27	Sukarno	14.2	13.6	42.5	40.0	4.81	4.59	219,00	228,0	3.6	4.2
28	Anies Mukhamah	12.9	11.9	38.5	35.5	4.16	3.9	390,00	327,0	10.4	7.7
29	Suparni	14.7	13.2	42.7	38.9	4.8	4.32	203,00	271,0	5.4	7,00
30	Moejiani	12.9	12.7	40.4	38.9	5.07	5.01	613,00	538,0	14.8	14.4

HASIL PEMERIKSAAN
Interleukin 5 (IL-5)
Sampel Penelitian dr. Elies Pitriani (Prodia Solo)

NO	No Lab	Nama	IL-5 (pg/mL)
1	1802270125	Agus Sriyono (Post)	<0.06
2	1801290139	Agus Sriyono (Pre)	<0.06
3	1803080090	Anies Muchakamah (Post)	0.15
4	1802010102	Anies Muchakamah (Pre)	0.06
5	1803010134	Bagiyo (Post)	<0.06
6	1802050169	Bagiyo (Pre)	<0.06
7	1802270121	Darsih (Post)	<0.06
8	1801310142	Darsih (Pre)	<0.06
9	1802260147	Dodi Santoso (Post)	<0.06
10	1801290142	Dodi Santoso (Pre)	<0.06
11	1802270124	Endang Indrawati (Post)	0.06
12	1801310143	Endang Indrawati (Pre)	0.06
13	1803060117	Kadikem (Post)	<0.06
14	1802060107	Kadikem (Pre)	<0.06
15	1803010132	Kardyoidjojo (Post)	0.49
16	1802020099	Kardyoidjojo (Pre)	0.15
17	1803070144	Karsiyem (Post)	1.33
18	1802010104	Karsiyem (Pre)	0.33
19	1803020102	Madu Mastuti (Post)	0.41
20	1802020102	Madu Mastuti (Pre)	1.26
21	1803070148	Mino (Post)	0.57
22	1802050167	Mino (Pre)	0.24
23	1803090094	Moejiani (Post)	<0.06
24	1802080116	Moejiani (Pre)	<0.06
25	1802270177	Nur Ratna Juwita (Post)	0.15
26	1801290140	Nur Ratna Juwita (Pre)	0.49
27	1802270122	Rudi Suratmo (Post)	0.15
28	1801300115	Rudi Suratmo (Pre)	0.33
29	1803050130	Saidyo (Post)	0.33
30	1802050168	Saidyo (Pre)	<0.06
31	1803070145	Siswo Diarjo (Post)	0.65
32	1802070119	Siswo Diarjo (Pre)	0.41
33	1802260146	Soedjito (Post)	0.24
34	1801300110	Soedjito (Pre)	<0.06
35	1802270128	Sri Rahayu (Post)	0.57
36	1801300107	Sri Rahayu (Pre)	0.24
37	1803020104	Sri Wahyuni (Post)	<0.06
38	1802020101	Sri Wahyuni (Pre)	<0.06

39	1803080112	Sukarno (Post)	0.15
40	1802070120	Sukarno (Pre)	0.06
41	1803070143	Sumadi (Post)	0.06
42	1802080115	Sumadi (Pre)	<0.06
43	1803080092	Suparni (Post)	0.65
44	1802090085	Suparni (Pre)	0.41
45	1803020106	Surati (Post)	<0.06
46	1802050170	Surati (Pre)	<0.06
47	1803070147	Suwarti (Post)	0.15
48	1802070115	Suwarti (Pre)	0.06
49	1803020107	Tri Widati (Post)	0.06
50	1802050175	Tri Widati (Pre)	<0.06
51	1803020103	Tuminah (Post)	<0.06
52	1801300114	Tuminah (Pre)	<0.06
53	1803020108	Wahyoedi (Post)	0.57
54	1802020100	Wahyoedi (Pre)	0.06
55	1802260143	Widyo Hartono (Post)	0.49
56	1801300112	Widyo Hartono (Pre)	0.41
57	1803060116	Wiji (Post)	0.24
58	1802060106	Wiji (Pre)	0.15
59	1803010131	Windayani (Post)	0.06
60	1802020110	Windayani (Pre)	0.06

PENGARUH RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-5 , EOSINOFIL DARAH, % VEP1, DAN SKOR ACT PADA PENDERITA ASMA

Elies Pitriani, Suradi, Ana Rima Setijadi, Yusup Subagio Sutanto

SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta/ RSUD dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Asma merupakan penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas dengan gejala mengi, sesak napas, dan batuk yang intensitasnya bervariasi. Inflamasi berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-5, eosinofil darah, % VEP₁ dan skor ACT pada penderita asma.

Metode: Uji klinis dilakukan dengan *pre dan post test group design* pada 30 pasien asma rawat jalan di klinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Februari - Maret 2018 secara *purposive sampling* dibagi dalam dua kelompok. Kelompok pertama diberikan terapi standar dan resveratrol 1x500 mg selama 28 hari, sedangkan kelompok kedua hanya diberikan terapi standar. Penurunan derajat inflamasi dinilai dari IL-5 plasma dan eosinofil darah, derajat obstruksi diukur dari % VEP₁, dan perbaikan klinis diukur dari skor ACT.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,067$) penurunan jumlah kadar IL-5 plasma dan ($p=0,836$) nilai % VEP₁ pada kelompok perlakuan dibanding kontrol, terdapat perbedaan bermakna pada penurunan jumlah kadar eosinofil darah dan peningkatan skor ACT kelompok perlakuan dibanding kontrol ($p=0,001$)

Simpulan: Pemberian resveratrol dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah dan peningkatan skor ACT.

Kata kunci: Asma, Resveratrol, IL-5 plasma, eosinofil, % VEP₁ dan Skor ACT.

ABSTRACT

Background: Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammatory disorders with wheezing, breathing shortness, heavy felt-chest, and cough with various intensities over time accompanied by varied expiratory flow limitations. Inflammation leads to recurrent wheezing, shortness of breath, suppressed chest and cough especially at night or early morning. These symptoms usually have various intensities over time along with limited airflow and some are reversible either spontaneously or with treatment. This inflammation is also associated with airway hyperactivity to various stimuli. This study aimed to analyze the effect of resveratrol on IL-5, blood eosinophil, % FEV₁ and ACT scores in asthma patient.

Methods: This clinical trial was performed with pre and post test group design on 30 asthma patients in Lung Clinic of Dr. Moewardi Hospital from February to March 2018. The subjects were divided into two by purposive sampling, standard therapy combined with resveratrol 500 mg per day for 28 days and standard therapy only. The decrease of inflammation was assessed by IL-5 and blood eosinophil, while the degree of obstruction was measured by percentage of %FEV₁, and the clinical improvement was measured with ACT scores before and after treatment.

Results: There were significant differences in the decrease of blood eosinophil level ($p=0.001$) and ACT score improvement of the study group compared to control group, whereas the decrease of IL-5 ($p=0.067$) and the percentage of FEV₁ ($p=0,836$) were not significant different between the two groups.

Conclusion: The administration of resveratrol 500 mg/day for 28 days to asthma patients decreases the blood eosinophil and increases ACT score.

Keywords: asthma, resveratrol, serum IL-5, eosinophil, % FEV₁ and ACT Score.

PENDAHULUAN

Asma adalah suatu kelainan inflamasi kronik kompleks pada saluran napas yang melibatkan sel dan elemen-elemen seluler. Inflamasi kronik tersebut berhubungan dengan hiperesponsif saluran napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk terutama pada malam hari atau pagi hari. Gejala episodik ini berhubungan dengan obstruksi saluran pernapasan yang bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.^{1,2} *Global Initiative for Asthma* (GINA) mendefinisikan asma sebagai penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas, ditandai gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Pada individu yang rentan terjadi inflamasi menyebabkan mengi berulang, sesak napas, rasa dada tertekan dan batuk khususnya pada malam atau dini hari.

Biasanya gejala dengan insensitas bervariasi, disertai keterbatasan aliran udara bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi ini juga berhubungan dengan hipereaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan.³

Inflamasi saluran napas pada asma merupakan proses yang sangat kompleks dan melibatkan unsur genetik, antigen, berbagai sel inflamasi dimana sel yang berperan antara lain sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Interaksi antar sel dan mediator membentuk proses inflamasi kronik dan remodeling.⁴ Alergen masuk saluran napas yang mengenai mukosa saluran napas kemudian di tangkap oleh sel dendritik. Sel dendritik akan mensekresi beberapa kemokin yaitu *Chemokine C-C motif receptor Ligand* CCL-17 dan CCL-22 yang akan berikatan dengan *Chemokine C-C motif receptor* CCR-4 pada sel T helper (Th2). Sel T helper 2 akan menghasilkan antara lain interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-5 (IL-5). Interleukin-5 (IL-5) dapat menstimulasi inflamasi eosinofilik sehingga dapat menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil

pada saluran napas penderita asma. Hal ini sangat berhubungan erat dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas.⁵

Asma dalam terapinya meliputi terapi medikamentosa dan non medikamentosa.³ Tatalaksana pasien asma secara medikamentosa dapat digolongkan menjadi obat pengendali (*controller*), obat pelega (*reliever*) dan obat tambahan dengan mempertimbangkan faktor manfaat, keamanan dan terjangkau dari segi biaya. Prinsip tatalaksana asma terkontrol adalah tercapainya dan dipertahankannya keadaan asma terkontrol, dinilai dari penilaian derajat asma, penyesuaian terapi dan respon terhadap terapi. Pada penilaian asma yang masih saja mengalami eksaserbasi meskipun sudah diberikan tatalaksana obat pengontrol dengan dosis tinggi dapat diberikan terapi tambahan untuk mengurangi inflamasi saluran napas pada pasien asma.^{1,3,6} Lee dkk pada tahun 2016 melaporkan peran resveratrol pada model tikus dengan asma alergi. Sitokin inflamasi T Helper 2 (Th2) antara lain IL-4 dan IL-5 berkurang menurunkan kadar eosinofilia serta hipersekresi mukus.⁷ Studi lain oleh Royce dkk pada tahun 2011 pada model tikus dengan asma alergi menunjukkan adanya potensi resveratrol sebagai anti inflamasi jaringan dan dapat mengurangi deposit kolagen, serta memperbaiki hiperreaktivitas bronkus.⁸

Penderita asma mengalami perubahan struktural pada jalan napas meliputi metaplasia sel goblet dan hipersekresi mukus, fibrosis subepitel, penebalan otot polos, dan angiogenesis. Remodeling jalan napas terjadi pada awal patogenesis penyakit dan dapat mendorong inflamasi kronis, serta dapat mendorong hiperresponsivitas jalan napas sehingga menimbulkan hilangnya fungsi paru yang irreversibel. Sehingga, diperlukan identifikasi pengobatan baru yang dapat mencegah dan atau membalikkan perubahan remodeling, menghambat hiperresponsivitas jalan napas dan menurunkan peradangan jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Resveratrol* terhadap kadar IL-5 plasma, Eosinofil darah, persen volume ekspirasi paksa detik 1 (%VEP₁), dan skor *asthma controlled test* (ACT) pada penderita asma. Pasien asma stabil tetap mendapatkan tatalaksana standar menurut GINA tahun 2016. Penelitian yang serupa hingga saat ini belum pernah dilakukan. Diharapkan dapat memberikan suatu usulan tatalaksana tambahan baru selain penatalaksanaan standar asma dalam upaya tercapainya tujuan penatalaksanaan pasien asma, sehingga didapat bukti dasar alasan dalam pemberian resveratrol pada pasien asma.⁸

METODE

Penelitian ini dilakukan di poliklinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Januari

2018 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi experimental*, *pretest* dan *posttest design* pada subjek dengan perlakuan dan kontrol. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu memilih subjek penelitian yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan yang telah ditetapkan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah subjek yang diperlukan telah terpenuhi. Jumlah minimal sampel yang diperlukan adalah 13 tiap kelompok. Dua kelompok dikalikan 13 menjadi total 26. Toleransi jumlah sampel 10% tiap kelompok, sehingga jumlah total sampel yang diperlukan adalah 30 orang.

Kriteria inklusi penelitian ini antara lain adalah penderita berusia ≥ 18 tahun, Penderita bisa membaca dan menulis, penderita asma yang telah terdiagnosis secara klinis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, terdapat riwayat atopi sebelumnya, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita asma dalam eksaserbasi, menderita infeksi paru dan di luar paru, menderita penyakit jantung, menderita penyakit hati akut maupun kronik, penderita mengalami gangguan ginjal akut maupun kronik, hamil atau menyusui, menderita diabetes melitus

Kriteria diskontinyu terdiri dari mengalami eksaserbasi dan mendapatkan kortikosteroid sistemik, mengundurkan diri atau meninggal dunia, terdapat efek samping obat setelah mengkonsumsi resveratrol selama penelitian dan diperlukan penghentian terapi resveratrol.

Penderita Asma yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Penderita yang setuju diminta menandatangani informed consent. Subjek penelitian dibagi dua kelompok secara purposive sampling dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan yang diberikan resveratrol 500 mg 1 kapsul sehari pagi setelah makan dan sebagai kelompok kontrol dengan terapi standar sesuai pedoman selama 28 hari. setelah 28 hari mendapat perlakuan terapi, dilakukan pemeriksaan post test kadar IL-5, Eosinofil, % VEP1 dan ACT skor di hari ke 29. Respons terapi resveratrol diukur berdasarkan penurunan kadar IL-5 dalam plasma, eosinofil darah, peningkatan %VEP1, dan peningkatan ACT skor.

Data seluruh variabel di analisis menggunakan *SPSS 21 for windows*. Penelitian ini menggunakan sampel berpasangan sehingga data penelitian diuji beda dengan menggunakan uji parametrik atau *paired t test* bila distribusi data normal. Apabila distribusi data tidak normal digunakan uji non parametrik untuk

kelompok tidak berpasangan dengan uji *Mann Whitney*. Nilai $p < 0,01$ berarti sangat bermakna.

HASIL

Sampel sebanyak 30 orang diambil dan dibagi ke dalam dua kelompok yaitu 15 orang kelompok perlakuan (diberi resveratrol dengan dosis 1x500 mg/hari) dan 15 orang kelompok control. Data nilai VEP1%, jumlah eosinofil darah, kadar IL-5 plasma serta skor ACT diukur sebelum dan setelah pemberian perlakuan (diberi resveratrol dengan dosis 1x500 mg/ hari) selama 28 hari disertai evaluasi keluhan efek samping obat.

Karakteristik data subjek dilakukan uji homogenitas antara kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan. Subjek penelitian dengan karakteristik berupa variabel kualitatif dengan skala kategorik (nominal/ordinal) menggunakan uji *pearson chi square* atau uji *Fisher's Exact Test* bila tidak memenuhi kriteria *chi square*. Karakteristik berupa variabel kuantitatif dengan skala numerik, uji normalitasnya menggunakan *shapiro wilk*.

Apabila distribusi data normal, uji beda 2 mean sampel subjek menggunakan analisis statistik parametrik uji *t test*. Apabila distribusi data yang tidak normal maka uji beda menggunakan analisis non

parametrik *Mann-Whitney*. Terdapat empat parameter hasil eksperimen yang diukur sebelum dan sesudah pemberian perlakuan yaitu kadar interleukin 5 (IL-5) plasma, kadar eosinofil darah, nilai %VEP1, dan skor ACT.

Karakteristik dasar subjek penelitian

Penelitian dilakukan selain melakukan pengamatan terhadap empat parameter utama yaitu kadar IL-5 Plasma, Eosinofil darah, VEP1 % dan skor ACT juga dilakukan pengamatan terhadap beberapa karakteristik. Hasil pengamatan terhadap empat parameter utama tersebut dapat dilihat pada tabel 1. Karakteristik penelitian berupa variabel kuantitatif dengan skala numerik, uji normalitasnya menggunakan *shapiro wilk*. Homogenitas karakteristik subjek penelitian merupakan salah satu syarat agar tidak terjadi kerancuan hasil eksperimen. Karakteristik-karakteristik tersebut meliputi umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status gizi (IMT), berat derajat asma, dan derajat obstruksi. Variabel numerik (usia dan IMT) berdistribusi normal sehingga diuji beda dengan *independent samples t test*. Jenis kelamin dan pekerjaan berskala nominal sehingga diuji beda dengan *chi square test*. Pendidikan, berat asma, dan derajat obstruksi, berskala ordinal sehingga diuji beda dengan *mann-whitney test*. Deskripsi

karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap kadar IL-5 Plasma

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-5 plasma diketahui berdasarkan perbandingan perubahan kadar IL-5 plasma pre dan post antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Terjadi penurunan kadar IL-5 plasma pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar IL-5 plasma pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $0,24 \pm 0,32$ pg/mL menjadi $0,22 \pm 0,22$ pg/mL. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,812$; $p > 0,05$). Rata-rata kadar IL-5 plasma pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $0,12 \pm 0,12$ pg/mL menjadi $0,31 \pm 0,35$ pg/mL. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,005$; $p < 0,05$). Hasil dapat dilihat pada tabel 3. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-5 plasma pada penderita asma. Penurunan kadar IL- 5 tidak dapat sebagai acuan untuk mengendalikan proses inflamasi pada pasien asma dengan diberikannya resveratrol.

Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap Perubahan Kadar Eosinofil Darah.

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap perubahan kadar eosinofil darah diketahui berdasarkan perbandingan perubahan kadar eosinofil darah antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Terjadi penurunan kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $4,27 \pm 3,43$ % menjadi $2,41 \pm 1,92$ %. Secara statistik penurunan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,001$; $p < 0,05$). Sebaliknya rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $3,10 \pm 3,86$ % menjadi $4,86 \pm 5,22$ %. Secara statistik penurunan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,003$; $p < 0,05$). Hasil dapat dilihat pada table 4. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah pada penderita asma. Penurunan kadar eosinofil dapat dikendalikan oleh penurunan dari IL-5.

Pengaruh Pemberian Resveratrol terhadap Perubahan Nilai %VEP1

Ada tidaknya pengaruh pemberian resveratrol terhadap perubahan nilai %VEP1

diketahui berdasarkan perbandingan perubahan nilai %VEP1 antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. terjadi penurunan %VEP1 pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $62,99 \pm 29,63$ % menjadi $62,49 \pm 31,34$ %. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,840$; $p > 0,05$). Sebaliknya rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $57,43 \pm 25,70$ % menjadi $57,63 \pm 22,81$ %. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini juga dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,933$; $p > 0,05$). Hasil dapat dilihat pada tabel 5. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh terhadap peningkatan nilai %VEP1 pada penderita asma.

Hasil penelitian skor ACT

Analisis ini dilakukan dengan uji beda selisih skor ACT awal dan akhir (post – pre) antara kedua kelompok. Terjadi peningkatan skor ACT pada kedua kelompok baik perlakuan maupun kontrol. Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari $16,80 \pm 1,08$ menjadi $21,60 \pm 2,03$. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol juga mengalami peningkatan dari $17,13 \pm 1,41$ menjadi $17,40 \pm 1,92$. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,565$; $p > 0,05$). Hasil dapat dilihat pada tabel 6. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap peningkatan skor ACT pada penderita asma.

Tabel 1. Hasil Pengamatan Terhadap Kadar IL-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP1, dan Skor ACT

Variabel	Kel. Perlakuan		Kel. Kontrol	
	Pre	Post	Pre	Post
IL-5 Plasma(pg/mL)	$0,24 \pm 0,32$	$0,22 \pm 0,22$	$0,12 \pm 0,12$	$0,31 \pm 0,35$
Eosinofil (%)	$4,27 \pm 3,43$	$2,41 \pm 1,92$	$3,10 \pm 3,86$	$4,86 \pm 5,22$
%VEP1(%)	$62,99 \pm 29,63$	$62,49 \pm 31,34$	$57,43 \pm 25,70$	$57,63 \pm 22,81$
Skor ACT	$16,80 \pm 1,08$	$21,60 \pm 2,03$	$17,13 \pm 1,41$	$17,40 \pm 1,92$

Keterangan: Semua variabel dideskripsikan dengan mean \pm SD.

Tabel 2. Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Kel. Perlakuan (n = 15)	Kel. Kontrol (n = 15)	P
Usia (tahun), mean \pm SD	60,60 \pm 13,20	67,53 \pm 6,72	0,084
Jenis Kelamin , n (%)			
Laki-laki	6 (40,0)	6 (40,0)	1,000
Perempuan	9 (60,0)	9 (60,0)	
Pendidikan , n (%)			
SD	4 (26,7)	2 (13,3)	0,471
SMP	3 (20,0)	3 (20,0)	
SMA	3 (20,0)	5 (33,3)	
D3	2 (13,3)	1 (6,7)	
S1	3 (20,0)	3 (20,0)	
S2	0 (0,0)	1 (6,7)	
Pekerjaan , n (%)			
Pensiunan	3 (20,0)	7 (46,7)	0,329
Ibu Rumah Tangga	4 (26,7)	5 (33,3)	
Guru	2 (13,3)	1 (6,7)	
PNS	1 (6,7)	1 (6,7)	
Swasta	2 (13,3)	0 (0,0)	
Tani	2 (13,3)	0 (0,0)	
Buruh	1 (6,7)	0 (0,0)	
Pedagang	0 (0,0)	1 (6,7)	
IMT (kg/m ²), mean \pm SD	25,32 \pm 5,18	27,14 \pm 5,70	0,366
Derajat Berat Asma , n (%)			
Persisten Ringan	7 (46,7)	4 (26,7)	0,264
Persisten Sedang	8 (53,3)	11 (73,3)	
Derajat Obstruksi , n (%)			
Ringan	7 (46,7)	5 (33,3)	0,464
Sedang	8 (53,3)	10 (66,7)	

Keterangan:SD= Sekolah Dasar, SMP= Sekolah Menengah Pertama, Sma= Sekolah Menengah Atas, D3= Diploma, S1/S2= Sarjana, PNS= Pegawai Negeri Sipil, IMT= Indeks Masa Tubuh.

Tabel 3. Perbandingan Perubahan Kadar IL-5 Plasma antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar IL-5 Plasma(pg/mL)			
	Pre	Post	P	Δ (post – pre)
Kontrol	0,12 \pm 0,12	0,31 \pm 0,35	0,005 ^a	0,19 \pm 0,27
Perlakuan	0,24 \pm 0,32	0,22 \pm 0,22	0,812 ^a	-0,02 \pm 0,28
P	0,361 ^b	0,540 ^b		0,067 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Tabel 4 Perbandingan Perubahan Kadar Eosinofil Darah antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar Eosinofil Darah(%)			
	Pre	Post	p	Δ (post – pre)
Kontrol	3,10 \pm 3,86	4,86 \pm 5,22	0,003 ^a	1,76 \pm 2,01
Perlakuan	4,27 \pm 3,43	2,41 \pm 1,92	0,001 ^a	-1,85 \pm 2,31
p	0,184 ^b	0,205 ^b		< 0,001 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Tabel 5. Perbandingan Perubahan Nilai %VEP1 antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Nilai %VEP1 (%)			
	Pre	Post	P	Δ (post–pre)
Kontrol	57,43 \pm 25,70	57,63 \pm 22,81	0,933 ^a	0,19 \pm 8,79
Perlakuan	62,99 \pm 29,63	62,49 \pm 31,34	0,840 ^a	-0,50 \pm 9,39
P	0,588 ^b	0,631 ^b		0,836 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti terjadi penurunan;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

Tabel 6. Perbandingan Perubahan Skor ACT antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Kelompok	Skor ACT			
	Pre	Post	p	Δ (post – pre)
Kontrol	17,13 \pm 1,41	17,40 \pm 1,92	0,565 ^a	0,27 \pm 1,75
Perlakuan	16,80 \pm 1,08	21,60 \pm 2,03	< 0,001 ^a	4,80 \pm 2,14
p	0,533 ^b	< 0,001 ^b		< 0,001 ^c

Keterangan: Semua hasil pengamatan dideskripsikan dengan *mean \pm Standard Deviation*;

^a *Wilcoxon signed rank test*

^b *Mann-Whitney test*

^c *Mann-Whitney test*

PEMBAHASAN

Asma sebagai penyakit heterogen yang memiliki karakteristik gangguan inflamasi kronik saluran napas yang ditandai dengan gejala pernapasan antara lain mengi, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk yang intensitasnya bervariasi dari waktu ke waktu, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi.³ Serangan Asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, iritan, yang dapat menginduksi respons inflamasi. Asma alergi merupakan fenotip yang sering timbul pada anak dengan riwayat atau tanpa riwayat keluarga dengan atopi seperti dermatitis, rhinitis alergi atau vasomotor, serta alergi makanan atau obat. Pada pemeriksaan induksi sputum menunjukkan adanya proses inflamasi saluran napas eosinofilik pada pasien dengan asma alergi.³ Asma alergi adalah salah satu penyakit inflamasi kronik dengan karakteristik episode berulang dari

sesak napas yang disertai mengi dimana terjadi respon inflamasi dengan perantara *T helper 2* (Th2) pada saluran napas.^{9,10}

Prinsip serta tujuan tatalaksana asma jangka panjang adalah untuk tercapainya asma terkontrol, mencegah serangan asma serta mengurangi efek samping obat.³ Pada penilaian asma yang masih saja mengalami eksaserbasi atau tidak terkontrol meskipun sudah diberikan tatalaksana obat pengontrol dengan dosis tinggi dapat diberikan terapi tambahan untuk mengurangi inflamasi saluran napas pada pasien asma alergi.^{1,3,6} Saat ini berbagai penelitian untuk terapi tambahan asma banyak dilakukan khususnya pada bahan-bahan herbal atau tanaman. Hal ini dikarenakan tumbuhan melepaskan salah satu senyawa bioaktif berupa fitoaleksin yang dapat berperan sebagai anti inflamasi, antioksidan, kardioprotektif dan neuroprotektif.¹¹ Resveratrol sebagai antiinflamasi pada asma alergi dapat

menurunkan respon inflamasi yaitu dapat menurunkan eosinofil sehingga dapat menurunkan gejala asma.

Karakteristik Subjek Penelitian

Rerata usia kelompok kontrol $67,53 \pm 6,72$ tahun dan kelompok perlakuan $60,60 \pm 13,20$. Sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Natalie D tahun 2013 rerata usia pasien eosinofilik lebih muda dibandingkan rerata usia pasien asma netrofilik. Karakteristik sebaran umur subjek penelitian dalam kondisi homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian.

Subjek penelitian berjumlah 30 orang penderita asma alergi yang terdiri dari 12 orang laki-laki dan 18 orang perempuan. Kelompok kontrol terdiri dari 15 subjek yang terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari 15 subjek terdiri dari 6 (40 %) orang laki-laki dan 9(60%) orang perempuan. Menunjukkan jumlah penderita asma lebih banyak perempuan di bandingkan laki-laki. The American lung association asthma clinical research centre tahun 2007 menyatakan bahwa penderita asma perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Kejadian asma lebih banyak dan sering terjadi pada perempuan mungkin disebabkan karena pubertas yang disebabkan oleh diameter

saluran napas lebih kecil serta berhubungan dengan hormon estrogen.

Tingkat pendidikan pada subjek penelitian baik dari subjek kontrol dan perlakuan, terbanyak adalah SMA (33,3%). Sebaran tingkat pendidikan pada subjek penelitian telah homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil dari penelitian. Pekerjaan pada subjek penelitian terbanyak adalah pensiunan 7 orang (46,7%). Pendidikan serta pekerjaan merupakan status sosialekonomi sangat berperan pada insiden asma. Tingkat pendidikan serta ekonomi yang rendah akan memiliki resiko gejala asma yang lebih berat ini dikaitkan dengan pajanan alergen dan asap rokok, lingkungan sekitar serta pajanan di tempat kerja.¹²

Status gizi pada subjek penelitian di hitung berdasarkan nilai IMT pada kelompok perlakuan sebesar $25,32 \pm 5,18$ dan pada kelompok kontrol $27,14 \pm 5,70$ dengan nilai $p=0,366$ ($p>0,05$) menunjukkan data berdistribusi normal. Hasil penelitian Taylor dkk pada tahun 2008 kondisi obesitas akan sangat mempengaruhi derajat asma persisten berat.

Pengaruh Resveratrol terhadap Interleukin-5

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-5 plasma dengan rata-rata sebesar $0,02 \pm 0,28$ pg/mL. Sebaliknya

pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 0,27$ pg/mL. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,067$) dengan kata lain pemberian resveratrol tidak memberikan pengaruh pada penurunan IL-5.

Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan antara subjek perlakuan dan kontrol, namun secara statistik perbedaan perubahan tersebut belum dapat dinyatakan signifikan ($p = 0,067$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol kurang berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-5 plasma pada penderita asma.

Secara metodologi dapat diinterpretasikan sebagai temuan, namun secara klinis hal tersebut mengindikasikan kemungkinan memang ada pengaruh resveratrol dalam menurunkan kadar IL-5 plasma. Berbagai faktor mungkin menyebabkan hasil pengujian yang tidak signifikan seperti usia, status gizi, dan berat asma. Hasil analisis awal menunjukkan homogenitas pada semua karakteristik namun angka-angka deskriptif hasil observasi tetap memperlihatkan adanya perbedaan yang cukup jelas antara kedua kelompok eksperimen khususnya pada ketiga karakteristik tersebut. Rata-rata usia yang lebih muda, status gizi yang lebih baik (normal), dan prevalensi asma persisten ringan yang lebih tinggi, menunjukkan

kondisi pasien subyek kelompok perlakuan yang lebih baik dibandingkan subyek kelompok kontrol.

Kondisi yang lebih baik dapat mencakup inflamasi yang lebih ringan sehingga kadar IL-5 plasma awal sudah sangat rendah. Hal ini dapat menyebabkan tidak terdeteksinya penurunan IL-5 pada subyek yang diberi resveratrol, sekalipun sebenarnya penurunan itu ada. Pada kelompok perlakuan kadar IL-5 menurun namun tidak signifikan sedangkan pada kelompok kontrol meningkat. Disini tampak bahwa resveratrol memiliki daya pengendalian pada produksi IL-5 walaupun hasilnya secara metodologi tidak signifikan.

Resveratrol juga berperan sebagai antiinflamasi pada PPOK selain pada asma seperti ditunjukkan oleh Culpitt dkk tahun 2001 menunjukkan resveratrol dapat menghambat pelepasan IL-8 pada pasien perokok dan penderita PPOK sekitar 88% dan 94%. Penelitian Evata putri Ikromi pada tahun 2016 juga menunjukkan bahwa resveratrol dapat menurunkan kadar IL-8 plasma pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

Resveratrol memiliki daya pengendalian pada produksi IL-5 pada pasien asma walaupun hasilnya secara metodologi tidak signifikan. Hasil ini dimungkinkan juga karena proses inflamasi tidak hanya melalui jalur IL-5 saja untuk

mengendalikannya, tapi bisa dilihat pada konsep teori bahwa Th-2 bisa mempengaruhi pelepasan sitokin-sitokin inflamasi lain selain IL-5 yaitu IL-13, IL-9 dan IL-8 dengan jalur yang berbeda dari jalur eosinofilik. Sehingga masih diperlukan penelitian yang lebih komprehensif selanjutnya.

Pengaruh Resveratrol terhadap Eosinofil

Rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $4,27 \pm 3,43$ % menjadi $2,41 \pm 1,92$ %. Secara statistik penurunan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,001$; $p < 0,05$). Sebaliknya rata-rata kadar eosinofil darah pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $3,10 \pm 3,86$ % menjadi $4,86 \pm 5,22$ %. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p = 0,003$; $p < 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar eosinofil darah dengan rata-rata sebesar $1,85 \pm 2,31$ %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $1,76 \pm 2,01$ %. Secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap

penurunan kadar eosinofil darah pada penderita asma.

Penurunan kadar IL-5 diikuti penurunan kadar eosinofil yang signifikan pada kelompok perlakuan. Sebaliknya pada kelompok kontrol kadar eosinofil malah meningkat bermakna. Disini menunjukkan atau mendukung hasil penelitian sebelumnya bahwa resveratrol memiliki daya serta kemampuan kuat dalam menghambat proses inflamasi yaitu menurunkan kadar eosinofil sehingga dapat mengendalikan proses inflamasi melalui jalur eosinofilik.

Pemberian resveratrol dapat menekan inflamasi pada penderita asma dengan cara menghambat faktor transkripsi NF κ B pada sel Th2. Penghambatan pada NF κ B selanjutnya akan berpengaruh pada penurunan kadar mediator inflamasi yaitu IL-5 dan eosinofil. Kadar eosinofil darah terbukti menurun signifikan pada subyek kelompok perlakuan dan meningkat signifikan pada subyek kelompok kontrol. Terdapat perbedaan perubahan eosinofil yang signifikan antara kedua kelompok, membuktikan adanya pengaruh pemberian resveratrol dalam menurunkan kadar eosinofil darah. Pada kelompok kontrol mengalami peningkatan eosinofil signifikan bisa dikarenakan kemungkinan tingkat kontrol asma pasien kontrol lebih baik dibandingkan pasien perlakuan. Sehingga kadar eosinofil ini hasilnya tidak menurun

pada pasien kontrol. Temuan ini konsisten dengan hasil studi Lee dkk dan Royce dkk.^{11,13}

Pengaruh Resveratrol terhadap % VEP1

Terjadi penurunan %VEP1 pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dari $62,99 \pm 29,63$ % menjadi $62,49 \pm 31,34$ %. Meskipun begitu secara statistik penurunan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,840$; $p > 0,05$). Sebaliknya rata-rata %VEP1 pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dari $57,43 \pm 25,70$ % menjadi $57,63 \pm 22,81$ %. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini juga dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,933$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan %VEP1 dengan rata-rata sebesar $0,50 \pm 9,39$ %. Sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan dengan rata-rata sebesar $0,19 \pm 8,79$ %. Meskipun terdapat perbedaan sifat perubahan (satu menurun, satu meningkat) namun secara statistik perbedaan perubahan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,836$; $p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak berpengaruh

terhadap peningkatan nilai %VEP1 pada penderita asma.

Pengujian terhadap salah satu nilai spirometri yaitu %VEP1 tidak menunjukkan adanya perubahan yang signifikan. Bahkan apabila dilihat nilai observasinya, dapat dikatakan bahwa perubahan pada angka %VEP1 dapat dianggap tidak ada, mengingat rata-rata penurunan (pada subyek kelompok perlakuan) dan peningkatan (pada subyek kelompok kontrol) yang terjadi masih di bawah 1%. Inflamasi pada penderita asma dapat menyebabkan terjadinya kerusakan epitel dan peningkatan hipersekresi mukus dalam saluran napas. Hal ini dapat mengakibatkan menurunnya diameter saluran napas sehingga terjadilah hambatan aliran udara yang dapat dibuktikan dengan pengukuran faal paru. Oleh karena itu apabila kadar eosinofil menurun maka akan menyebabkan perbaikan faal paru. Kenyataannya tidak ditemukan adanya perbaikan faal paru (%VEP1) yang signifikan dengan adanya pemberian resveratrol (yang secara signifikan dapat menurunkan eosinofil). Tidak ditemukannya perubahan faal paru dapat disebabkan karena waktu eksperimen yang hanya 28 hari, jauh lebih singkat dibandingkan rentang pengamatan standar faal paru yang minimal dilakukan setiap 3 bulan. Di samping itu subyek eksperimen merupakan penderita asma stabil dengan

keadaan faal paru yang tidak terlalu buruk (derajat obstruksi terburuk adalah sedang), menyebabkan perbaikan faal paru (sekali pun itu terjadi) kurang begitu berarti.

Pada pengukuran % VEPI menunjukkan efek penurunan inflamasi eosinofilik tidak tercermin terbukti dari nilai % VEPI justru tidak meningkat sungguhpun peningkatan tidak bermakna pada kelompok perlakuan dan pada kelompok kontrol % VEPI juga tidak bermakna yang diasumsikan bahwa inflamasi belum terkendali. Kondisi ini menunjukkan bahwa inflamasi eosinofilik pada asma bukan satu-satunya jalur yang mempengaruhi inflamasi pada asma tetapi juga oleh sel inflamasi lain, sehingga pengendalian inflamasi menggunakan eosinofil sebagai satu-satunya acuan belum dapat dibuktikan. Oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

Pengaruh Resveratrol terhadap Skor ACT

Terjadi peningkatan skor ACT pada kedua kelompok baik perlakuan maupun kontrol. Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi resveratrol pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari $16,80 \pm 1,08$ menjadi $21,60 \pm 2,03$. Secara statistik peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Rata-rata skor ACT pada pasien yang diberi terapi standar pada kelompok kontrol juga mengalami peningkatan dari $17,13 \pm 1,41$

menjadi $17,40 \pm 1,92$. Meskipun begitu secara statistik peningkatan ini dinyatakan tidak signifikan ($p = 0,565$; $p > 0,05$).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan skor ACT dengan rata-rata sebesar $4,80 \pm 2,14$. Pada kelompok kontrol juga terjadi peningkatan namun dengan rata-rata yang lebih kecil yaitu sebesar $0,27 \pm 1,75$. Secara statistik perbedaan besarnya peningkatan ini dinyatakan signifikan ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap peningkatan skor ACT pada penderita asma.

Pemberian resveratrol secara signifikan menurunkan kadar eosinofil yang tentunya dapat menekan inflamasi. Hal ini memberikan harapan terjadinya perbaikan gejala klinis pasien asma. Penelitian ini menemukan dengan sangat jelas perbaikan klinis ditandai dengan peningkatan skor ACT yang signifikan pada subyek kelompok perlakuan, yang secara signifikan juga jauh lebih besar dibandingkan pada subyek kelompok kontrol. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh dalam memperbaiki gejala klinis ditandai dengan peningkatan skor ACT.

Penilaian klinis dengan menggunakan skor ACT menunjukkan pada

subjek perlakuan terjadi perbaikan klinis yang bermakna. Pada subjek kontrol tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Perbandingan antara subjek perlakuan dan kontrol lebih baik pada subjek perlakuan dan hasilnya bermakna. Kondisi ini belum didukung oleh kejelasan teori sehingga disarankan pada penelitian berikutnya yang lebih komplikatif berdasarkan tinjauan patogenesis inflamasi, stres oksidatif serta gangguan faal paru.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu Penggunaan resveratrol dapat menurunkan Kadar IL-5 (sungguhpun tidak bermakna) tapi dapat menurunkan eosinofil darah secara bermakna, akan tetapi pengendalian eosinofil ini tidak tercermin pada penilaian %VEP1. Inflamasi asma bukan semata-mata diakibatkan oleh jalur inflamasi eosinofilik saja, sehingga perlu dibuktikan penelitian yang lebih komprehensif untuk menilai inflamasi jalan napas sehingga bisa linier dengan hasil faal parunya.

Simpulan

Pemberian resveratrol 500 mg perhari berpengaruh terhadap penurunan kadar eosinofil darah dan perbaikan gejala klinis (peningkatan skor ACT). Pemberian resveratrol 500 mg perhari kurang berpengaruh menurunkan kadar IL-5. Pemberian resveratrol 500 mg perhari tidak

berpengaruh terhadap peningkatan faal paru (%VEP1).

Inflamasi asma bukan semata-mata diakibatkan oleh jalur inflamasi eosinofilik saja, sehingga perlu dibuktikan penelitian untuk menilai inflamasi jalan napas sehingga bisa linier dengan hasil faal paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rengganis I. Diagnosis dan talaksana asma bronkhiale. Majalah Kedokteran Indonesia. 2008;58(11):444-51.
2. Zulkarnain D. Kompendium tatalaksana penyakit respirasi & kritis paru. Jakarta: Perhimpunan Respirologi Indonesia; 2012.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Rahmawati I, Yunus F, Wiyono WH. Tinjauan kepustakaan patogenesis dan patofisiologi asma. Cermin Dunia Kedokteran. 2003;141:5-10.
5. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nature Rev Immunol. 2008;8:183-92.
6. Royce SG, Dang W, Yuan G, Tran J, El Osta A, Karagiannis TC, et al. Resveratrol has protective effects against airway remodeling and

- airway hyperreactivity in a murine model of allergic airways disease. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*. 2011;1:7134-43.
7. Sundaru H, Sukanto. Asma Bronkial. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009.
 8. Lee M, Kim S, Kwon OK, Oh SR, Lee HK, Ahn K. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9:418-24.
 9. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;9:181-90
 10. 37. Usmani O, Barnes PJ. Asthma Clinical presentation and management. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AL. Editors. *Fishman Pulmonary Disease and Disorder*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 2015. p.700-14
 11. Lee HY, Kim IK, Yoon HK, Kwon SS, Rhee CK, Lee SY. Inhibitory effects of resveratrol on airway remodeling by transforming growth factor- β /smad signaling pathway in chronic asthma model. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 9:25-34.
 12. Eagen TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med*. 2004;98(8):730-6
 13. Chen J, Zhou H, Wang J, Zhang B, Liu F, Huang J, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma. *Int immunopharmacol*. 2015;25(1):43-8.